

26.11.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年11月26日
Date of Application:

出願番号 特願2003-394848
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-394848]

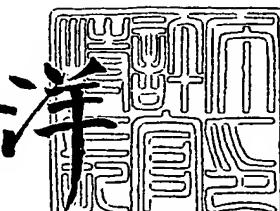
出願人 武田薬品工業株式会社
Applicant(s):



特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2005年 1月 6日

小川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 B03239
【提出日】 平成15年11月26日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/445
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区筑紫が丘5丁目8-4
 【氏名】 深津 考司
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市春日2丁目33-16
 【氏名】 藤井 亮
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区春日台7丁目5-5
 【氏名】 小林 真
【特許出願人】
 【識別番号】 000002934
 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100114041
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高橋 秀一
【選任した代理人】
 【識別番号】 100106323
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 関口 陽
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005142
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9909276
 【包括委任状番号】 0203423

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる14273受容体機能調節剤。

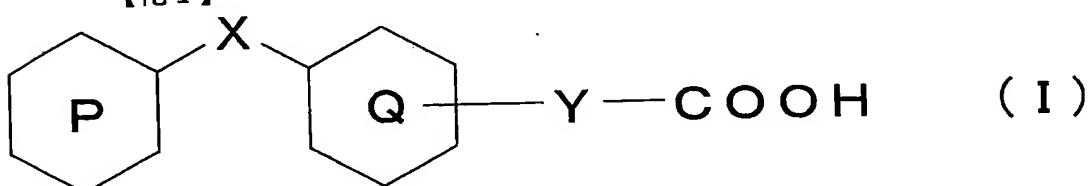
【請求項2】

芳香環を2個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する請求項1記載の剤。

【請求項3】

式

【化1】



[式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、-Y-COOHは環Q上の任意の位置に置換している。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

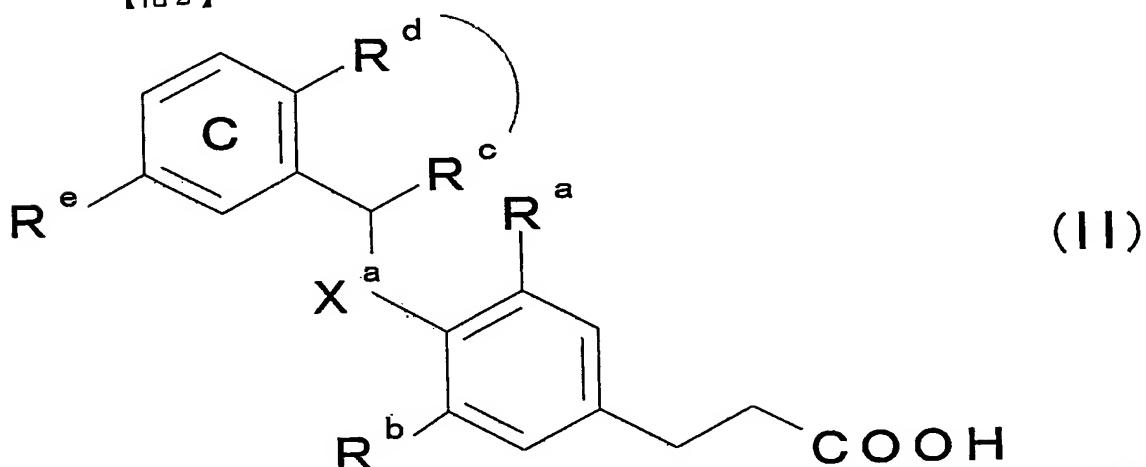
【請求項4】

芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する14273受容体機能調節薬を含有してなる糖尿病、高脂血症、肥満または拒食症の予防・治療剤。

【請求項5】

式

【化2】



[R^aは水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、R^bは水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、ただし、R^aとR^bの一方が水素原子の時、他方は水素原子ではない、R^cは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、R^dは水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、

R^c と R^d は互いに結合して置換基を有していてもよい環を形成していてもよい、
 R^e は水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基
 を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有して
 いてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、
 ただし、 R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではない。

X^a は酸素原子または置換基を有していてもよいメチレン基を、
 環Cはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはそ
 の塩（ただし、(i)3,5-ジフルオロ-4-[$(2,3\text{-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル})\text{オキシ}$]ベン
 ゼンプロパン酸、(ii)3-クロロ-4-[$(2,3\text{-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル})\text{オキシ}$]ベンゼン
 プロパン酸、(iii)4-[$[1,1'\text{-ビフェニル}]_3\text{-イルメトキシ}$]-3-クロロベンゼンプロパン酸
 、(iv)4-[$(4,5\text{-ジメトキシ-2-ニトロフェニル})\text{メトキシ}$]-3-メトキシベンゼンプロパン酸
 および(v)4-[$3\text{-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(2-メトキシフェノ$
 キシ)プロポキシ]-3-メトキシベンゼンプロパン酸を除く）。

【請求項6】

R^d および R^e が水素原子、フッ素原子、塩素原子、ベンゼン環を有しない置換基を有し
 ていてもよいアルキル基、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルケニル基
 、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルキニル基、ベンゼン環を有しない
 、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ベンゼン環を有しない置換基を有して
 いてもよい複素環基、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルコキシ基、ベンゼ
 ん環を有しない置換基を有していてもよい複素環オキシ基、ベンゼン環を有しない置換基
 を有していてもよいカルボキシル基、ベンゼン環を有しないアシル基またはベンゼン環を
 有しない置換基を有していてもよいアミノ基で、

R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではなく、

環Cがさらに、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項
 5記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

R^a または R^b の少なくとも一方がフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよ
 いアルコキシ基で、

R^c が水素原子で、

R^d および R^e が水素原子またはベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルコ
 キシ基で、

R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではなく、

X^a が酸素原子で、

環Cがベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項5記載の
 化合物またはその塩。

【請求項8】

R^a がフッ素原子、塩素原子またはC₁-6アルコキシ基で、

R^b が水素原子またはフルオロ基で、

R^c が水素原子で、

R^d が水素原子で、

R^e がC₆-14アリール基、C₁-6アルコキシ基またはC₆-14アリールオキシ基
 で、

X^a が酸素原子で、

環CがR^d および R^e 以外の置換基を有しないベンゼン環である請求項5記載の化合物ま
 たはその塩。

【請求項9】

請求項5記載の化合物またはその塩のプロドラック（ただし、4-[$(2,4\text{-ジクロロフェニル})\text{メトキシ}$]-3-メトキシベンゼンプロパン酸エチルエステルを除く）。

【請求項10】

請求項5記載の化合物またはその塩あるいは請求項9記載のプロドラックを含有してなる

医薬。

【請求項 1 1】

哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与することを特徴とする 14273 受容体の機能調節方法。

【請求項 1 2】

哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与し、14273 受容体の機能を調節することを特徴とする糖尿病、高脂血症、肥満または拒食症の予防・治療方法。

【請求項 1 3】

14273 受容体機能調節剤を製造するための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の使用。

【請求項 1 4】

糖尿病、高脂血症、肥満または拒食症の予防・治療剤を製造するための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する 14273 受容体機能調節薬の使用。

【請求項 1 5】

14273 受容体もしくはその部分ペプチドまたはその塩および芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を用いることを特徴とする 14273 受容体に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法。

【請求項 1 6】

14273 受容体もしくはその部分ペプチドまたはその塩と、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物とを含有することを特徴とする 14273 受容体に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング用キット。

【書類名】明細書

【発明の名称】受容体機能調節剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなる14273受容体(GPR120)機能調節剤および14273受容体機能調節作用を有する新規な化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト由来の14273受容体のアミノ酸配列およびそれをコードするDNAが記載されている(特許文献1)。

【0003】

14273受容体ノックアウトマウスの体重が増加していることから、アゴニストの対象疾患として肥満症、糖尿病などが記載されている(特許文献2)。

【0004】

芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体は、種々の生理活性を有することが知られている。

【0005】

血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用などを有し、糖尿病、高脂血症などの予防・治療剤として有用なアルカン酸誘導体が知られている(特許文献3)。

【0006】

血糖低下剤、脂質低下剤、糖尿病、高脂血症などの予防・治療剤として有用な化合物が知られている(特許文献4)。

【0007】

糖尿病、高脂血症などの予防・治療剤として有用なトリーアリール酸誘導体が知られている(特許文献5)。

【0008】

1又は2型糖尿病、高脂血症などの予防・治療として有用なPPAR δ アゴニストであるチアゾールおよびオキサゾール誘導体が知られている(特許文献6)。

【0009】

1又は2型糖尿病、高脂血症などの予防・治療として有用なPPAR δ アゴニストである置換4-ヒドロキシフェニルアルカン酸誘導体が知られている(特許文献7)。

【0010】

インスリン抵抗性改善剤、血糖低下剤、脂質低下剤、糖尿病、高脂血症などの予防・治療剤として有用なPPAR γ アゴニストである ω -アリール- α -置換脂肪酸誘導体が知られている(特許文献8)。

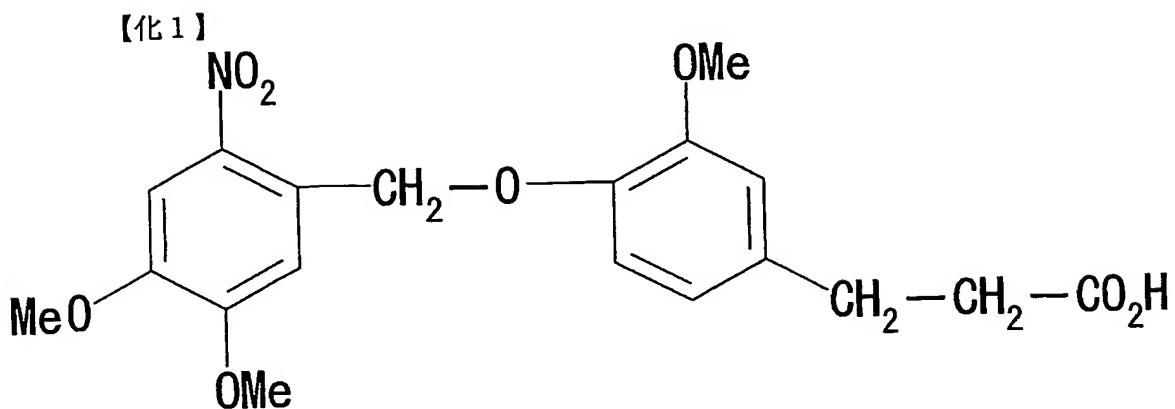
【0011】

PPAR γ 関連疾患の予防・治療剤、I又はII型糖尿病、高脂血症などの予防・治療剤として有用なプロピオン酸誘導体が知られている(特許文献9)。

【0012】

ペルオキシダーゼ過酸化水素アッセイ系に有用な化合物が記載されている(特許文献10)

【0013】

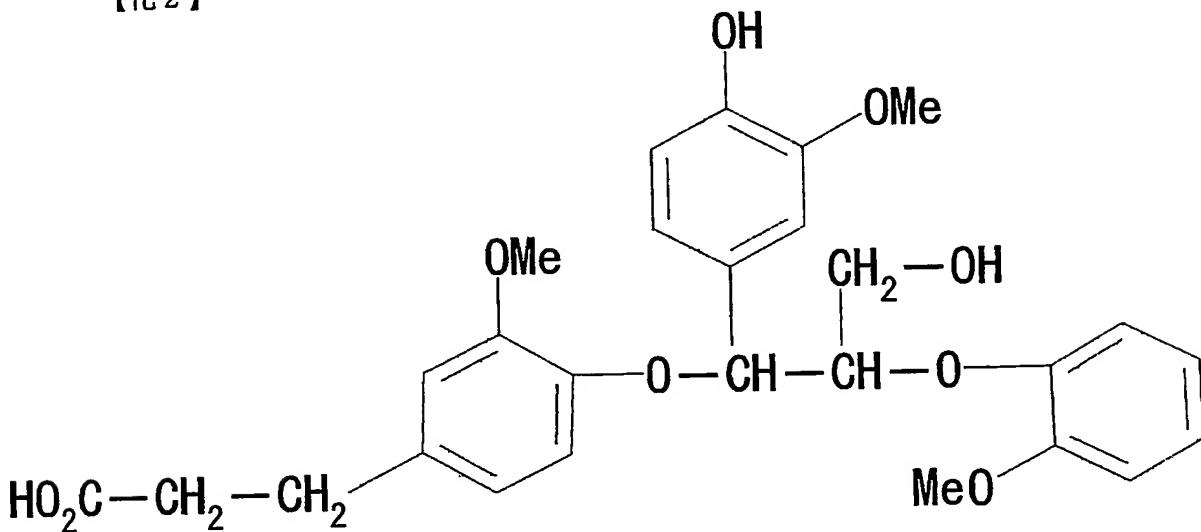


【0014】

さらに、以下の化合物が知られている。

【0015】

【化2】

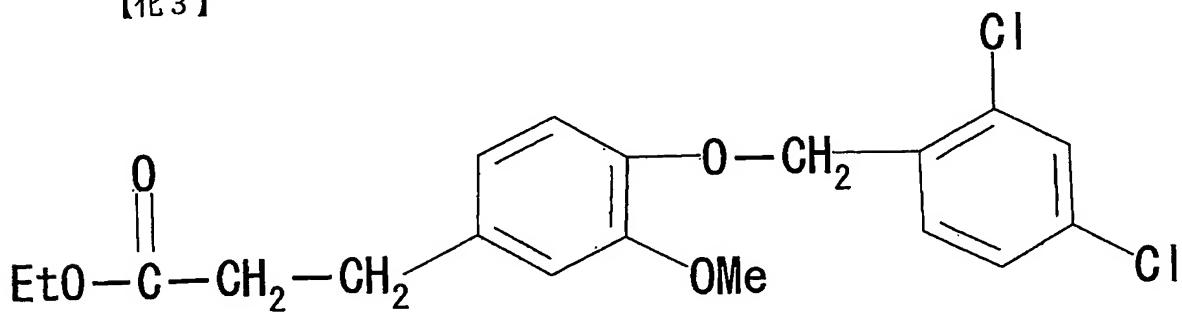


【0016】

(非特許文献1)。

【0017】

【化3】



【0018】

(非特許文献2)。

【0019】

GPR120を刺激する物質が過食や肥満の薬になり、逆に抑える物質が拒食の治療に使える可能性があると報告されている(非特許文献3)。

【特許文献1】WO2000/00611

【特許文献2】WO2002/67868

【特許文献3】WO02/053547

【特許文献4】WO99/11255

【特許文献 5】 WO 00/64876
 【特許文献 6】 WO 01/00603
 【特許文献 7】 WO 97/31907
 【特許文献 8】 WO 02/083616
 【特許文献 9】 特開 2000-80086 号
 【特許文献 10】 特開平 11-29533 号
 【非特許文献 1】 Holzforschung (1991), 45(Suppl., Lignin and Pulping Chemistry) 9-14.
 【非特許文献 2】 European Journal of Medicinal Chemistry (1979), 14(3), 238-42
 【非特許文献 3】 読売新聞（大阪）2003年11月12日 朝刊 32面

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

これまで 14273 受容体 (GPR120) に対する低分子合成アゴニストあるいはアンタゴニストは知られていなかった。そこで、優れた 14273 受容体機能調節剤の開発が切望されていた。

【0021】

本発明は、糖尿病、高脂血症、肥満、拒食症などの予防・治療薬として有用な 14273 受容体機能調節剤、および 14273 受容体機能調節作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れた 14273 受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物の 14273 受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

【0023】

すなわち、本発明は、

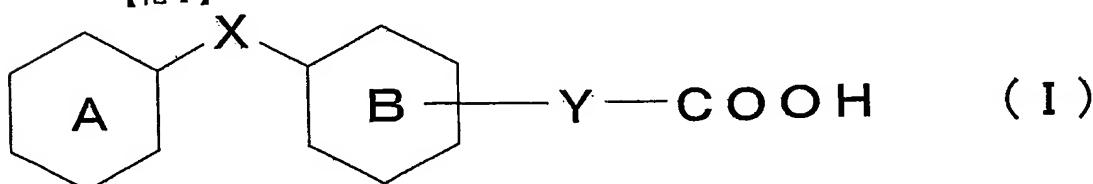
〔1〕芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる 14273 受容体機能調節剤、

〔2〕芳香環を 2 個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔1〕記載の剤、

〔3〕式

【0024】

【化4】



【0025】

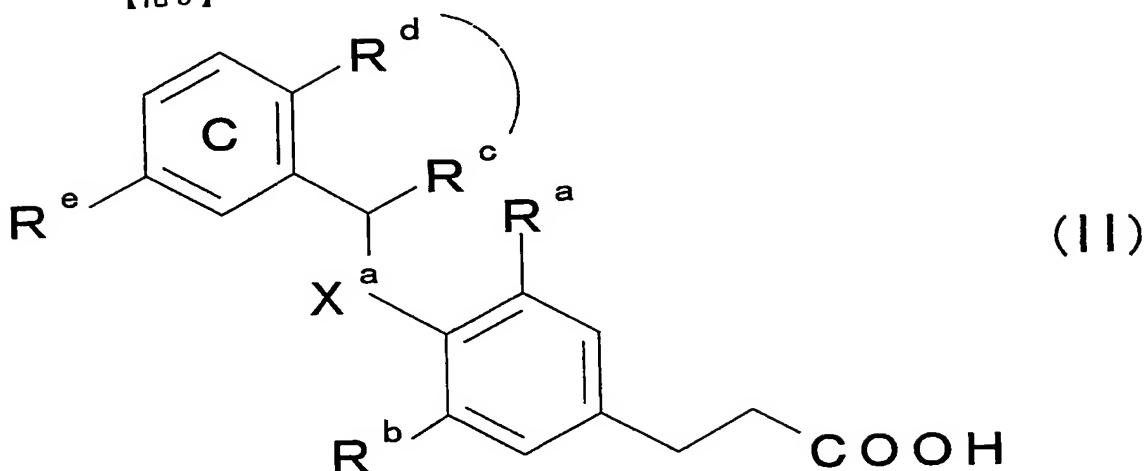
〔式中、環 A は置換基を有していてもよい芳香環を、環 B は -Y-COOH 以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X および Y はそれぞれスペーサーを、-Y-COOH は環 B 上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

〔4〕芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する 14273 受容体機能調節薬を含有してなる糖尿病、高脂血症、肥満または拒食症の予防・治療剤、

〔5〕式

【0026】

【化5】



【0027】

[R^a は水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有して

いてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、R^b は水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基

を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有して

いてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、

ただし、R^a と R^b の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではない、

R^c は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい

複素環基を、

R^d は水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基

を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有して

いてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、

R^c と R^d は互いに結合して置換基を有していてもよい環を形成していてもよい、

R^e は水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基

を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有して

いてもよいアミノ基を、

ただし、R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではない、

X^a は酸素原子または置換基を有していてもよいメチレン基を、

環Cはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはそ
の塩 (ただし、(i)3,5-ジフルオロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベン
ゼンプロパン酸、(ii)3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン
プロパン酸、(ii)4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸
、(iv)4-[(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)メトキシ]-3-メトキシベンゼンプロパン酸
および(v)4-[3-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-(2-メトキシフェノ
キシ)プロポキシ]-3-メトキシベンゼンプロパン酸を除く)、

[6] R^d および R^e が水素原子、フッ素原子、塩素原子、ベンゼン環を有しない置換基
を有していてもよいアルキル基、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルケ
ニル基、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルキニル基、ベンゼン環を有
しない置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ベンゼン環を有しない置換基を有
していてもよい複素環基、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルコキシ基、
ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよい複素環オキシ基、ベンゼン環を有しない
置換基を有していてもよいカルボキシル基、ベンゼン環を有しないアシル基またはベンゼ
ン環を有しない置換基を有していてもよいアミノ基で、

R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではなく、

環Cがさらに、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいベンゼン環である上記 [

5] 記載の化合物またはその塩、

[7] R^a または R^b の少なくとも一方がフッ素原子、塩素原子または置換基を有してもよいアルコキシ基で、

R^c が水素原子で、

R^d および R^e が水素原子またはベンゼン環を有しない置換基を有してもよいアルコキシ基で、

R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではなく、

X^a が酸素原子で、

環Cがベンゼン環を有しない置換基を有してもよいベンゼン環である上記〔5〕記載の化合物またはその塩、

[8] R^a がフッ素原子、塩素原子またはC₁-6 アルコキシ基で、

R^b が水素原子またはフルオロ基で、

R^c が水素原子で、

R^d が水素原子で、

R^e がC₆-14 アリール基、C₁-6 アルコキシ基またはC₆-14 アリールオキシ基で、

X^a が酸素原子で、

環CがR^d および R^e 以外の置換基を有しないベンゼン環である上記〔5〕記載の化合物またはその塩、

[9] 上記〔5〕記載の化合物またはその塩のプロドラック（ただし、4-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]-3-メトキシベンゼンプロパン酸エチルエステルを除く）、

[10] 上記〔5〕記載の化合物またはその塩あるいは上記〔9〕記載のプロドラックを含有してなる医薬、

[11] 哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与することを特徴とする14273受容体の機能調節方法、

[12] 哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与し、14273受容体の機能を調節することを特徴とする糖尿病、高脂血症、肥満または拒食症の予防・治療方法、

[13] 14273受容体機能調節剤を製造するための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の使用、

[14] 糖尿病、高脂血症、肥満または拒食症の予防・治療剤を製造するための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する14273受容体機能調節薬の使用、

[15] 14273受容体もしくはその部分ペプチドまたはその塩および芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を用いることを特徴とする14273受容体に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法、および

[16] 14273受容体もしくはその部分ペプチドまたはその塩と、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物とを含有することを特徴とする14273受容体に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング用キットを提供する。

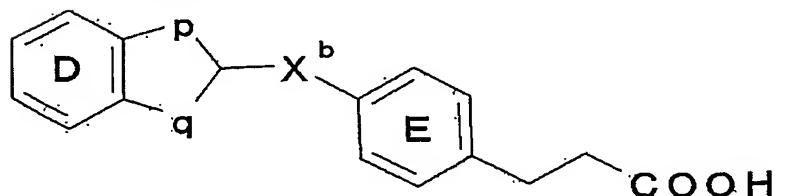
【0028】

さらに、本発明は、

[17] 式

【0029】

【化6】



(III)

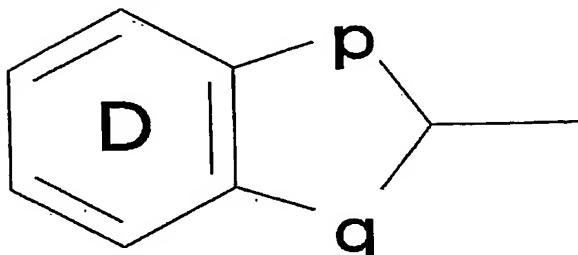
【0030】

[式中、環Dは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X^bはアルキレン基以外のスペーサーを、pおよびqはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を示す。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤。

〔18〕

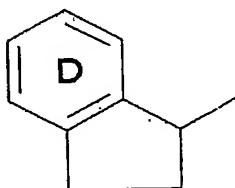
【0031】

【化7】

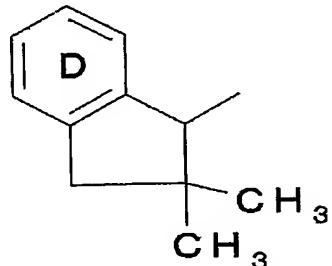


【0032】

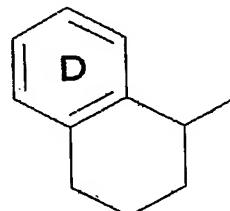
が



、



または



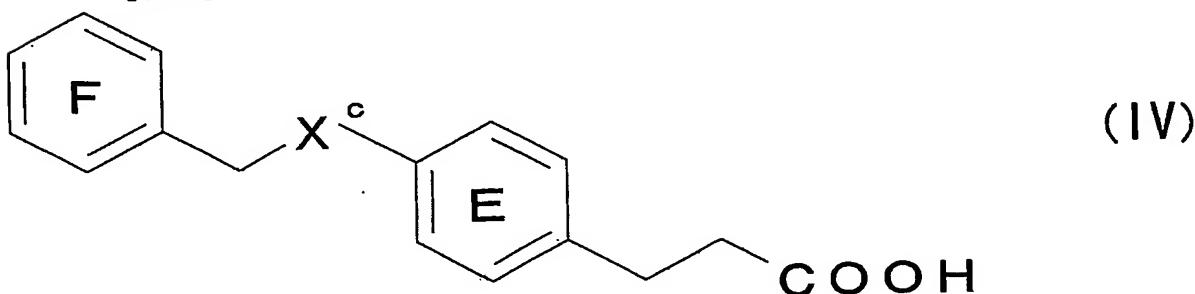
【0033】

で、環Dが有していてもよい置換基が(1)ハロゲン原子、(2)C₁-6アルキル基、(3)C₁-6アルコキシ基、(4)ハロゲン原子、C₁-6アルキルまたはC₁-6アルコキシで置換されていてもよいC₆-14アリール基、(5)C₆-14アリールオキシ基または(6)C₇-16アラルキルオキシ基で、環Eが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC₁-6アルキル基で、X^bで示されるスペーサーが酸素原子である上記〔17〕記載の剤。

〔19〕式

【0034】

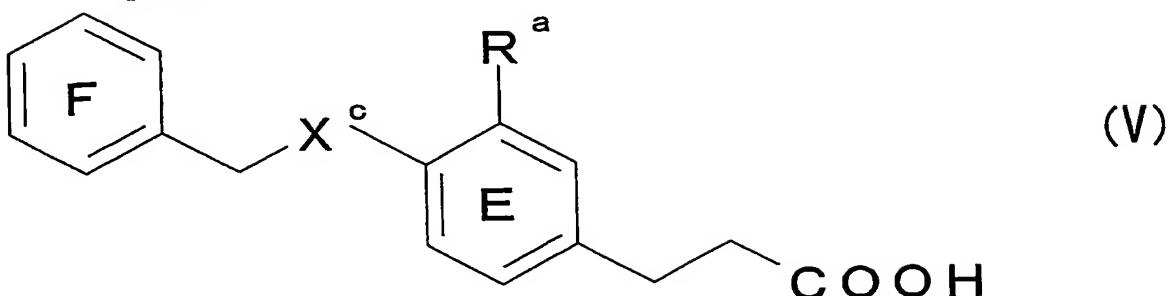
【化8】



【0035】

(式中、環Fは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X^cは酸素原子または置換基を有していてもよいメチレン基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ上記〔1〕記載の剤。

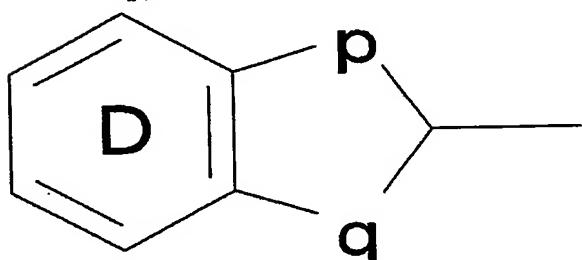
〔20〕式

【0036】
【化9】

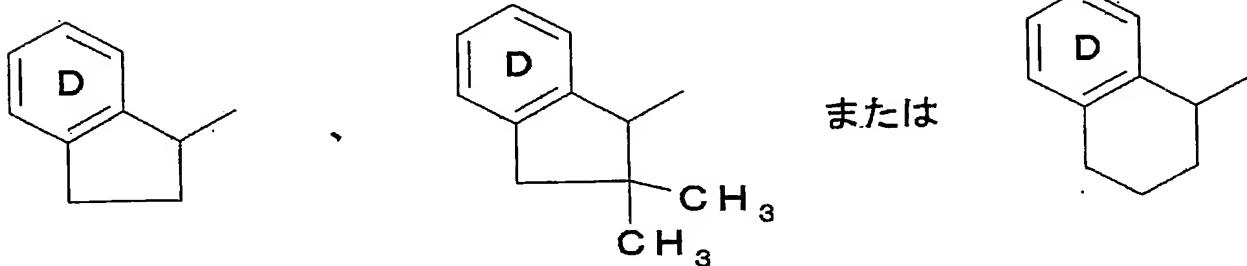
【0037】

(R^a は水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、アシリル基または置換基を有していてもよいアミノ基を、他の記号は上記〔19〕記載と同意義を示す。) である上記〔1〕記載の剤。

〔21〕

【0038】
【化10】

が

【0040】
【化11】

【0041】

で、

環Dが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC₁-6アルキル基で、
環Eが有していてもよい置換基がハロゲン原子で、

X^bで示されるスペーサーが酸素原子である上記〔17〕記載の剤、

〔22〕環FがC₁-6アルキル、C₁-6アルキルで置換されていてもよいC₆-C₄アリール、C₇-C₅アラルキル、C₁-6アルコキシおよびC₆-C₄アリールオキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環で、

環Eがハロゲン原子を有していてもよいフェニレン基で、

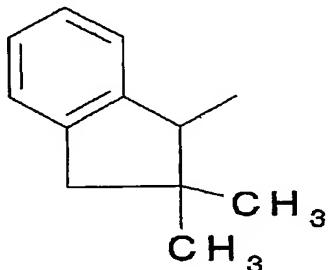
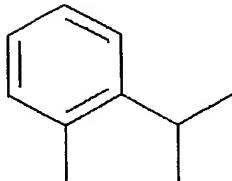
X^cが酸素原子である上記〔19〕記載の剤、

〔23〕R^aが水素原子、フッ素原子または塩素原子で、
他の記号は上記〔22〕記載と同意義である上記〔19〕記載の剤、

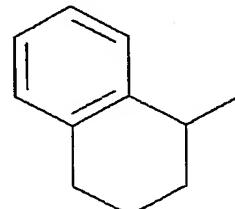
[24] 環Aが(i) (1)C₁-6アルキルおよびC₁-6アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆-14アリール基(好ましくはフェニル基)、(2)C₁-6アルキルを有していてもよいC₆-14アリールオキシ基(好ましくはフェノキシ基)、(3)C₇-15アラルキル基(好ましくはベンジル基)および(4)C₁-6アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環またはナフタレン環(好ましくはベンゼン環)、または(ii)ハロゲン原子、C₁-6アルキルおよびC₁-6アルコキシからなる群から選ばれる置換基をベンゼン環上に有していてもよい

【0042】

【化12】



または



【0043】

で、

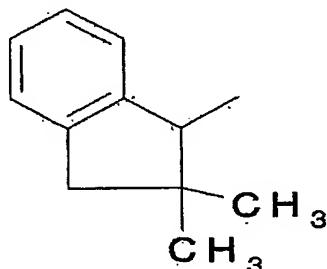
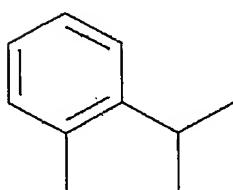
環Bが-Y-COOH以外にさらにハロゲン原子、C₁-6アルキルおよびC₁-6アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環で、Xは結合手、-(CH₂)^{m1}-O-(m¹は0ないし3の整数を示す)、-CONH-または-S-(CH₂)^{m3}-O-(m³は1ないし3の整数を示す)で、Yはメチレン基またはエチレン基で、

-Y-COOHは環B上の任意の位置に置換している上記〔3〕記載の剤、

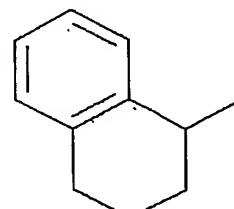
[25] 環Aが(i) (1)C₁-6アルキルおよびC₁-6アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆-14アリール基(好ましくはフェニル基)、(2)C₁-6アルキルを有していてもよいC₆-14アリールオキシ基(好ましくはフェノキシ基)、(3)C₇-15アラルキル基(好ましくはベンジル基)および(4)C₁-6アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環、または(ii)ハロゲン原子、C₁-6アルキルおよびC₁-6アルコキシからなる群から選ばれる置換基をベンゼン環上に有していてもよい

【0044】

【化13】



または



【0045】

で、

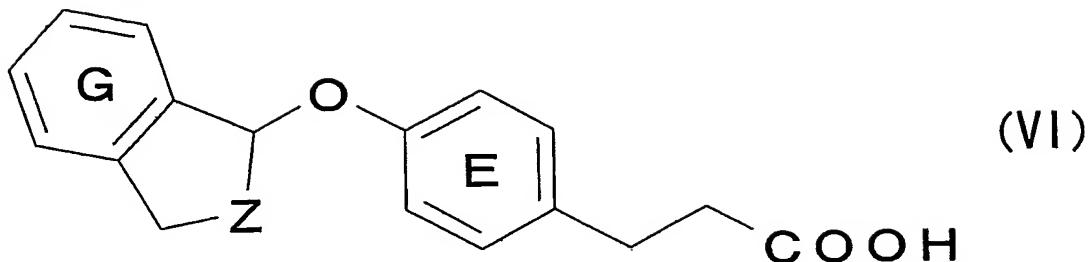
環Bが-Y-COOH以外にさらにハロゲン原子、C₁-6アルキルおよびC₁-6アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環で、

Xが-O-または-CH₂-O-で、

Yがメチレン基またはエチレン基(好ましくは、エチレン基)で、

-Y-COOHが環Bのフェニル基のパラ位に置換している上記〔3〕記載の剤、

〔26〕式
〔0046〕
〔化14〕



〔0047〕

[式中、Zは置換基を有するC₁-₃アルキレン基を、環Gは置換基を有するベンゼン環を、環Eは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩、

〔27〕Zが1または2個のC₁-₃アルキルを有するメチレン基で、環GがC₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシおよびハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有するベンゼン環で、

環Eが無置換のベンゼン環である上記〔26〕記載の化合物またはその塩、

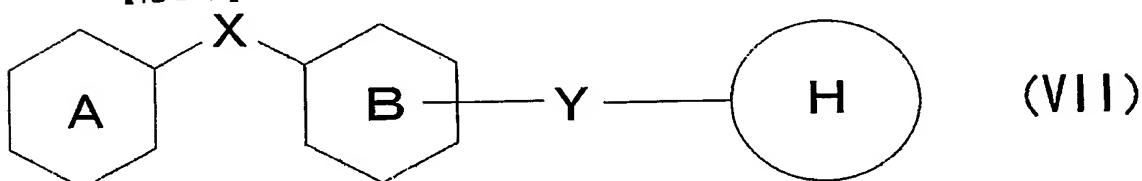
〔28〕上記〔26〕記載の化合物またはその塩のプロドラック、

〔29〕上記〔26〕記載の化合物またはその塩あるいはそのプロドラックを含有してなる医薬、

〔30〕式

〔0048〕

〔化15〕

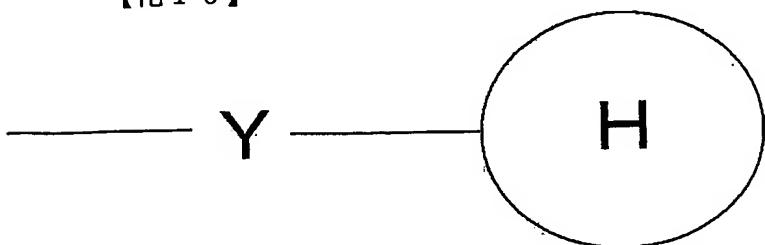


〔0049〕

[式中、環Aは置換基を有していてもよい芳香環を、環Bは

〔0050〕

〔化16〕

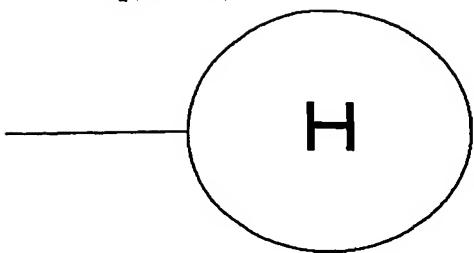


〔0051〕

以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、

〔0052〕

【化17】



【0053】

はカチオンを放出しうる基を示す。] で表わされる化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤などを提供する。

【発明の効果】

【0054】

本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れた14273受容体機能調節作用を有しており、糖尿病、高脂血症、肥満、拒食症などの予防・治療剤として用いることができる。

【0055】

さらに、本発明の化合物またはそのプロドラッグをサロゲートリガンドとして用いることにより、14273受容体アゴニストまたは14273受容体アンタゴニストを効率良くスクリーニングすることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0056】

本発明で用いられる化合物は、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物であり、好ましくは芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体であり、さらに好ましくは芳香環を2個以上含有するカルボン酸またはその誘導体であり、具体的には上記した化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)、化合物(VI)および化合物(VII)である。化合物(II)は新規化合物である。

【0057】

本願明細書中、芳香環とは、芳香族炭化水素環および芳香族複素環を示す。

【0058】

芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。

【0059】

芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環が用いられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリジン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソ

オキサゾールなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の塩基性を持たない芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられる。

【0060】

本願明細書中、カチオンを放出しうる基は、化学的に（例えば、酸化、還元あるいは加水分解などの化学反応など）または生物学的に、すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素による酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、カチオンを放出しうる基またはそれに変じ得る基であってもよい。

【0061】

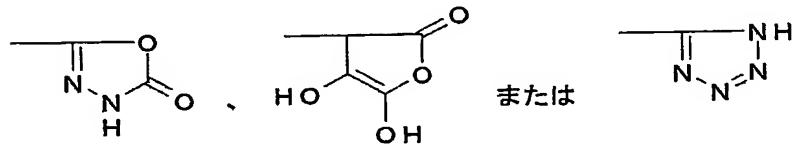
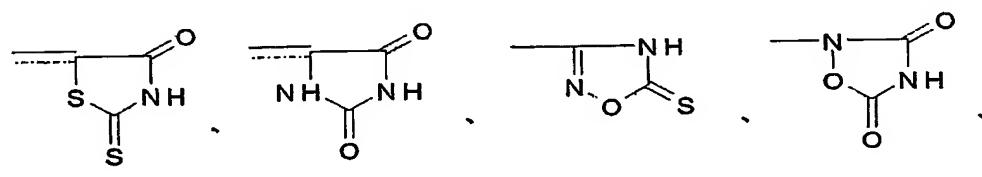
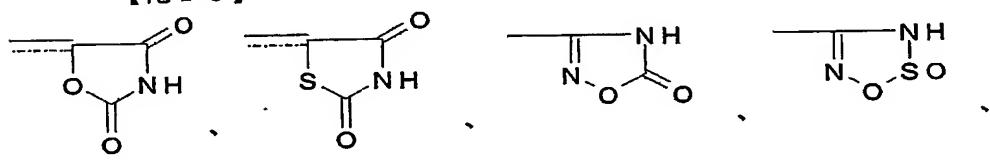
カチオンを放出しうる基としては、例えば、（1）カチオンを放出しうる5員の複素環基、（2）カルボキシル基、（3）スルホン酸基、（4）C₁～4アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、（5）ホスホン酸基、（6）C₁～4アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなど）でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、（7）C₂～7アルキルスルホニルチオカルバモイル基（例、メチルスルホニルチオカルバモイル、エチルスルホニルチオカルバモイル等）または（8）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（-NH₂SO₂CF₃）等が用いられる。

【0062】

上記カチオンを放出しうる5員の複素環基としては、N、O、Sから選ばれた1ないし4個を環構成原子とする5員の複素環基などが用いられ、例えば、

【0063】

【化18】



【0064】

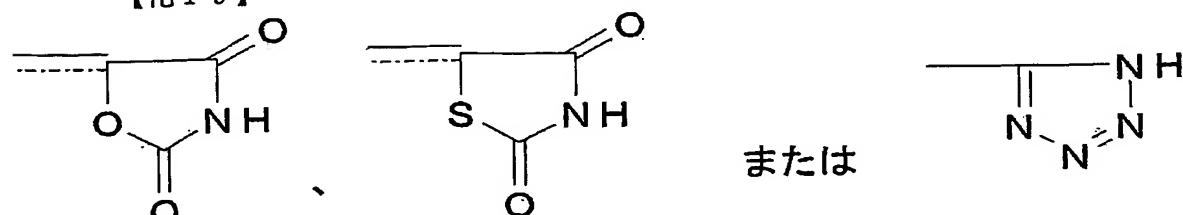
などが挙げられる。

【0065】

これらのなかでも、

【0066】

【化19】

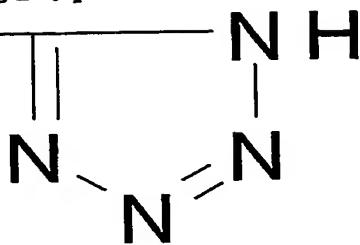


【0067】

が好ましく、特に

【0068】

【化20】



【0069】

が好ましい。

【0070】

カチオンを放出しうる基は、特に好ましくはカルボキシル基である。

【0071】

化合物(I)および(VII)において、環Aは置換基を有していてもよい芳香環を示す。

【0072】

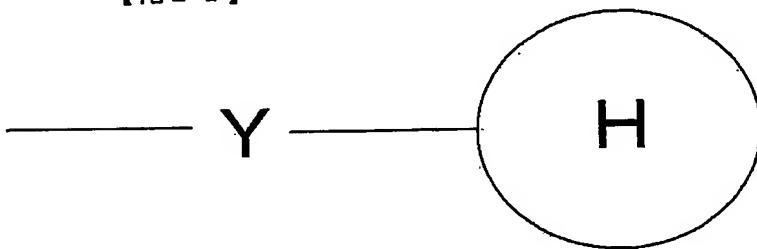
環Aで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

【0073】

化合物(I)および(VII)において、環Bは、

【0074】

【化21】



【0075】

または-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

【0076】

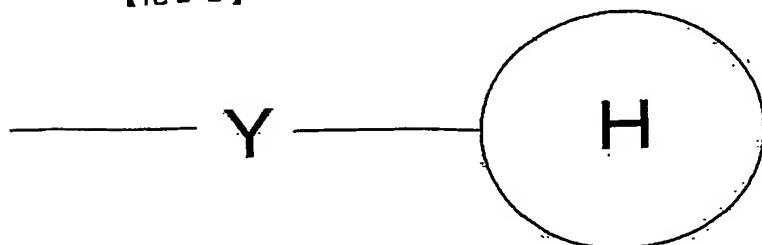
環Bで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

【0077】

前記環Aが有していてもよい置換基、および前記環Bが

【0078】

【化22】



【0079】

または-Y-COOH以外にさらに有していてもよい置換基としては、例えば、オキソ；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）；C₁-3アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）；ニトロ；シアノ；エステル化されていてもよいカルボキシル；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキル；置換されていてもよい低級（C₂-6）アルケニル；置換されていてもよい低級（C₂-6）アルキニル；置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルコキシ；ヒドロキシ；メルカプト；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルチオ；ホルミル；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニル；置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニル；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）；置換されていてもよいアミノ〔例、アミノ、置換されていてもよいモノー又はジー低級（C₁-6）アルキルアミノ、置換されていてもよいモノー又はジーC₆-14アリールアミノ、置換されていてもよいモノー又はジーC₇-16アラルキルアミノ、置換されていてもよいC₆-14アリールカルボニルアミノ、ホルミルアミノ；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニルアミノ；置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニルアミノ；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルコキシカルボニルアミノ；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルスルホニルアミノ；置換されていてもよいC₆-14アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）〕；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニルオキシ；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルコキシカルボニルオキシ；置換されていてもよいモノー低級（C₁-6）アルキルカルバモイルオキシ；置換されていてもよいジー低級（C₁-6）アルキルカルバモイルオキシ；スルホ；スルファモイル；スルフィナモイル；スルフェナモイル；置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1-又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル；置換されていてもよいC₆-14アリールオキシ；置換されていてもよいC₇-16アラルキルオキシ；置換されていてもよいC₆-14アリールチオ；置換されていてもよいC₇-16アラルキルチオ；置換されていてもよいC₆-14アリールカルボニル；置換されていてもよいC₇-16アラルキルカルボニル；置換されていてもよいC₆-14アリールカルボニルアミノ；置換されていてもよいC₆-14アリールカルボニルオキシ；置換されていてもよいモノー又はジーC₆-14アリールカルバモイルオキシ；置換されていてもよいC₆-14アリールスルホニル；置換されていてもよいC₆-14アリールスルホニルアミノ；置換されていてもよい複素環オキシ（好ましくは、置換されていてもよい芳香族複素環オキシ）；置換されていてもよいC₆-14アリール；置換されていてもよいC₇-16アラルキル；置換されていてもよいC₆-14アリール-C₂-6アルケニル；置換されていてもよい複素環基；チオカルバモイル；および置換されていてもよいカルバモイル基から選ばれる置換基；およびこれらの置換基が2個以上（例、2～3個）結合した基；などから選ばれる置換基（以下、置換基A群と略記する）が用いられる。環Aは上記した置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっていてもよい。

【0080】

置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えばカルボキシル、置換されていてもよいC₁-6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいC₆-14アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、置換されていてもよいC₇-16アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキ

シカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等) などが用いられる。

【0081】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキル」の「低級(C_{1-6})アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、インパンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

【0082】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{2-6})アルケニル」の「低級(C_{2-6})アルケニル」としては、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが用いられる。

【0083】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{2-6})アルキニル」の「低級(C_{2-6})アルキニル」としては、例えば2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが用いられる。

【0084】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルコキシ」の「低級(C_{1-6})アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、アトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

【0085】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキルチオ」の「低級(C_{1-6})アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソブロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが用いられる。

【0086】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキルカルボニル」の「低級(C_{1-6})アルキルカルボニル」としては、例えばアセチル、プロピオニル、ピバロイルなどが用いられる。

【0087】

置換基A群の「置換されていてもよいモノー又はジー低級(C_{1-6})アルキルアミノ」の「モノー又はジー低級(C_{1-6})アルキルアミノ」としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが用いられる。

【0088】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキルカルボニルアミノ」の「低級(C_{1-6})アルキルカルボニルアミノ」としては、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノなどが用いられる。

【0089】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルコキシカルボニルアミノ」の「低級(C_{1-6})アルコキシカルボニルアミノ」としては、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノなどが用いられる。

【0090】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキルスルホニルアミノ」の「低級(C_{1-6})アルキルスルホニルアミノ」としては、例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが用いられる。

【0091】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキルカルボニルオキシ」の「低級(C_{1-6})アルキルカルボニルオキシ」としては、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシなどが用いられる。

【0092】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルコキシカルボニルオキシ

」の「低級（C₁-₆）アルコキシカルボニルオキシ」としては、例えばメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなどが用いられる。

【0093】

置換基A群の「置換されていてもよいモノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイルオキシ」の「モノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイルオキシ」としては、例えばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなどが用いられる。

【0094】

置換基A群の「置換されていてもよいジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイルオキシ」の「ジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイルオキシ」としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなどが用いられる。

【0095】

これら「低級アルキル基」、「低級アルケニル」、「低級アルキニル」、「低級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキルーカルボニル」、「C₁-₆アルコキシカルボニル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルスルフィニル」、「モノー又はジー低級（C₁-₆）アルキルアミノ」、「低級アルキルーカルボニルアミノ」、「低級アルコキシカルボニルアミノ」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、「低級アルキルーカルバモイルオキシ」、「低級アルコキシカルボニルオキシ」、「モノー低級アルキルーカルバモイルオキシ」および「ジー低級アルキルーカルバモイルオキシ」は、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；アミノ；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル等）（該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C₁-₆）アルキル、モノー又はジー低級（C₁-₆）アルキルアミノ、モノー又はジーC₆-₁₄アリールアミノ、C₃-₈シクロアルキル、低級（C₁-₆）アルコキシ、低級（C₁-₆）アルコキシカルボニル、低級（C₁-₆）アルキルチオ、低級（C₁-₆）アルキルスルフィニル、低級（C₁-₆）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル、ジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル、モノー又はジーC₆-₁₄アリールーカルバモイルなどで置換されていてもよい）；モノー又はジー低級（C₁-₆）アルキルアミノ；モノー又はジーC₆-₁₄アリールアミノ；C₃-₈シクロアルキル；ハロゲン化されていてもよい低級（C₁-₆）アルコキシ；低級（C₁-₆）アルコキシカルボニル；低級（C₁-₆）アルキルチオ；低級（C₁-₆）アルキルスルフィニル；低級（C₁-₆）アルキルスルホニル；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；ジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；モノー又はジーC₆-₁₄アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）；カルボキシで置換されていてもよいC₁-₆アルキルーカルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；など（以下、置換基B群）から選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい。

【0096】

置換基A群の「置換されていてもよいC₃-₈シクロアルキル」の「C₃-₈シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。

【0097】

置換基A群の「置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニル」の「C₃-8シクロアルキルカルボニル」としては、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニルなどが用いられる。

【0098】

置換基A群の「置換されていてもよいモノー又はジ-C₃-8シクロアルキルアミノ」の「モノー又はジ-C₃-8シクロアルキルアミノ」としては、例えばシクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシリルアミノなどが用いられる。

【0099】

置換基A群の「置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニルアミノ」の「C₃-8シクロアルキルカルボニルアミノ」としては、例えばシクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシリカルボニルアミノなどが用いられる。

【0100】

置換基A群の「置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル」の「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル」としては例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが用いられる。

【0101】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-14アリールオキシ」の「C₆-14アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが用いられる。

【0102】

置換基A群の「置換されていてもよいC₇-16アラルキルオキシ」の「C₇-16アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。

【0103】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-14アリールチオ」の「C₆-14アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが用いられる。

【0104】

置換基A群の「置換されていてもよいC₇-16アラルキルチオ」の「C₇-16アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

【0105】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-14アリールカルボニル」の「C₆-14アリールカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが用いられる。

【0106】

置換基A群の「置換されていてもよいC₇-16アラルキルカルボニル」の「C₇-16アラルキルカルボニル」としては、例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなどが用いられる。

【0107】

置換基A群の「置換されていてもよいモノー又はジ-C₆-14アリールアミノ」の「モノー又はジ-C₆-14アリールアミノ」としては、例えばフェニルアミノ、ジフェニルアミノなどが用いられる。

【0108】

置換基A群の「置換されていてもよいモノー又はジ-C₇-16アラルキルアミノ」の

「モノー又はジーC₇-₁6 アラルキルアミノ」としては、例えばベンジルアミノなどが用いられる。

【0110】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-₁4 アリールーカルボニルアミノ」の「C₆-₁4 アリールーカルボニルアミノ」としては、例えばベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなどが用いられる。

【0111】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-₁4 アリールスルホニルアミノ」の「C₆-₁4 アリールスルホニルアミノ」としては、例えばフェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノなどが用いられる。

【0112】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-₁4 アリールーカルボニルアミノ」の「C₆-₁4 アリールーカルボニルアミノ」としては、例えば、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなどが用いられる。

【0113】

置換基A群の「置換されていてもよいモノー又はジーC₆-₁4 アリールーカルバモイルオキシ」の「モノー又はジーC₆-₁4 アリールーカルバモイルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなどが用いられる。

【0114】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-₁4 アリールスルホニル」の「C₆-₁4 アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが用いられる。

【0115】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-₁4 アリールスルフィニル」の「C₆-₁4 アリールスルフィニル」としては、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが用いられる。

【0116】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-₁4 アリールスルホニルアミノ」の「C₆-₁4 アリールスルホニルアミノ」としては、例えば、フェニルスルホニルアミノなどが用いられる。

【0117】

置換基A群の「置換されていてもよい複素環オキシ」の「複素環オキシ」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環-オキシなどが用いられる。複素環部分としては、後述する「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが用いられる。

【0118】

置換基A群の「置換されていてもよい芳香族複素環オキシ」の「芳香族複素環オキシ」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員芳香族複素環-オキシなどが用いられ、具体的にはピラジニルオキシなどが用いられる。

【0119】

これら「C₃-₈ シクロアルキル」、「C₃-₈ シクロアルキルーカルボニル」、「モノー又はジーC₃-₈ シクロアルキルアミノ」、「C₃-₈ シクロアルキルーカルボニルアミノ」、「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル」、「C₆-₁4 アリ-

ルオキシ」、「C₇₋₁₆ アラルキルオキシ」、「C₆₋₁₄ アリールチオ」、「C₇₋₁₆ アラルキルチオ」、「C₆₋₁₄ アリールカルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキルカルボニル」、「C₆₋₁₄ アリールオキシカルボニル」、「C₇₋₁₆ アラルキルオキシカルボニル」、「モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ」、「モノー又はジ-C₇₋₁₆ アラルキルアミノ」、「C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ」、「C₆₋₁₄ アリールカルボニルアミノ」、「C₆₋₁₄ アリールカルボニルオキシ」、「モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールカルバモイルオキシ」、「C₆₋₁₄ アリールスルホニル」、「C₆₋₁₄ アリールスルフイニル」、「C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ」、「複素環オキシ」および「芳香族複素環オキシ」は、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；アミノ；上記した置換されていてもよい低級アルキル；上記した置換されていてもよい低級アルケニル；上記した置換されていてもよい低級アルキニル；C₆₋₁₄ アリール（該C₆₋₁₄ アリールはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C₁₋₆）アルキル、モノー又はジー低級（C₁₋₆）アルキルアミノ、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ、C₃₋₈ シクロアルキル、低級（C₁₋₆）アルコキシ、低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニル、低級（C₁₋₆）アルキルチオ、低級（C₁₋₆）アルキルスルフイニル、低級（C₁₋₆）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、ジー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールカルバモイルなどで置換されていてもよい）；C₆₋₁₄ アリールオキシ（該C₆₋₁₄ アリールオキシはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C₁₋₆）アルキル、モノー又はジー低級（C₁₋₆）アルキルアミノ、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ、C₃₋₈ シクロアルキル、低級（C₁₋₆）アルコキシ、低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニル、低級（C₁₋₆）アルキルチオ、低級（C₁₋₆）アルキルスルフイニル、低級（C₁₋₆）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、ジー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールカルバモイルなどで置換されていてもよい）；C₇₋₁₆ アラルキルオキシ（該C₇₋₁₆ アラルキルオキシはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C₁₋₆）アルキル、モノー又はジー低級（C₁₋₆）アルキルアミノ、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ、C₃₋₈ シクロアルキル、低級（C₁₋₆）アルコキシ、低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニル、低級（C₁₋₆）アルキルチオ、低級（C₁₋₆）アルキルスルフイニル、低級（C₁₋₆）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、ジー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールカルバモイルなどで置換されていてもよい）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル等）（該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジー低級（C₁₋₆）アルキルアミノ、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ、C₃₋₈ シクロアルキル、低級（C₁₋₆）アルコキシ、低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニル、低級（C₁₋₆）アルキルチオ、低級（C₁₋₆）アルキルスルフイニル、低級（C₁₋₆）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、ジー低級（C₁₋₆）アルキルカルバモイル、モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールカルバモイルなどで置換されていてもよい）；モノー又はジー低級（C₁₋₆）アルキルアミノ；モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ；C₃₋₈ シクロアルキル；上記した置換されていてもよい低級（C₁₋₆）アルコキシ；低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニル；低級（C₁₋₆）アルキルチオ；低級（C₁₋₆）アルキルスルフイニル；低級（C₁₋₆）アルキルスルホニル；上記したエステル化さ

れでいてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；ジー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；モノー又はジーC₆-14アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）；など（以下、置換基C群）から選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい。

【0120】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-14アリール」の「C₆-14アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが用いられる。該C₆-14アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたC₆-14アリールとしては、例えばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【0121】

置換基A群の「置換されていてもよいC₇-16アラルキル」の「C₇-16アラルキル」としては、例えばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニリルメチル、3-ビフェニリルメチル、4-ビフェニリルメチル）などが用いられる。

【0122】

置換基A群の「置換されていてもよいC₆-14アリール-C₂-6アルケニル」の「C₆-14アリール-C₂-6アルケニル」としては、例えばスチリルなどが用いられる。

【0123】

これら「C₆-14アリール」、「C₇-16アラルキル」および「C₆-14アリール-C₂-6アルケニル」は、例えば、ハロゲン原子；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；上記した置換されていてもよい低級アルキル；上記した置換されていてもよい低級アルケニル；上記した置換されていてもよい低級アルキニル；上記した置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル；上記した置換されていてもよい低級アルコキシ；上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ；メルカプト；上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ；ホルミル；上記した置換されていてもよい低級アルキルーカルボニル；上記した置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルーカルボニル；上記した置換されていてもよい低級アルキルスルホニル；上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル；アミノ；上記した置換されていてもよいモノー又はジー低級アルキルアミノ；上記した置換されていてもよいモノー又はジーC₃-8シクロアルキルアミノ；上記した置換されていてもよいモノー又はジーC₆-14アリールアミノ；上記した置換されていてもよいモノー又はジーC₇-16アラルキルアミノ；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールーカルボニルアミノ；ホルミルアミノ；上記した置換されていてもよい低級アルキルーカルボニルアミノ；上記した置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルーカルボニルアミノ；上記した置換されていてもよい低級アルコキシカルボニルアミノ；上記した置換されていてもよい低級アルキルスルホニルアミノ；上記した置換されていてもよい低級アルキルーカルボニルホニルアミノ；上記した置換されていてもよい低級アルキルーカルボニルオキシ；上記した置換されていてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ；上記した置換されていてもよいモノー低級アルキルーカルバモイルオキシ；上記した置換されていてもよいジー低級アルキルーカルバモイルオキシ；スルホ；スルファモイル；スルフィナモイル；スルフェナモイル；上記した置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含

む5ないし7員複素環カルボニル；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールオキシ；上記した置換されていてもよいC₇-16アラルキルオキシ；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールチオ；上記した置換されていてもよいC₇-16アラルキルチオ；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールーカルボニル；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールーカルボニルアミノ；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールーカルボニルオキシ；上記した置換されていてもよいモノー又はジーC₆-14アリールーカルバモイルオキシ；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールスルホニル；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールスルフィニル；上記した置換されていてもよいC₆-14アリールスルホニルアミノ；上記した置換されていてもよい複素環オキシ（好ましくは、置換されていてもよい芳香族複素環オキシ）；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル；ジー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル；モノー又はジーC₆-14アリールーカルバモイル；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイル；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル等）（該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C₁-6）アルキル、モノー又はジー低級（C₁-6）アルキルアミノ、モノー又はジーC₆-14アリールアミノ、C₃-8シクロアルキル、低級（C₁-6）アルキルチオ、低級（C₁-6）アルキルスルフィニル、低級（C₁-6）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル、ジー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル、モノー又はジーC₆-14アリールーカルバモイルなどで置換されていてもよい）；などから選ばれる1ないし5個の置換基を置換可能な位置に有していてもよい。

【0124】

置換基A群の「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは(i)5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、(ii)5ないし10員非芳香族複素環基又は(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられ、なかでも5員芳香族複素環基が好ましく用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル）、キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、（例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾ[b]フラニル（例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル）などの芳香族複素環基；例えばピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、2-オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（

例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル(例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが用いられる。

【0 1 2 5】

もよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル、ジー低級（C₁-6）アルキルーカルバモイル、モノー又はジーC₆-14アリールーカルバモイルなどで置換されていてもよい）；などから選ばれる1ないし5個の置換基を置換可能な位置に有していてもよい。

【0126】

置換基A群の「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC₆-14アリール、上記した置換されていてもよい複素環基、上記した置換されていてもよい低級アルコキシなどから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えばカルバモイル；モノーC₁-6アルキルーカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；ジーC₁-6アルキルーカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；C₁-6アルキル（C₁-6アルコキシ）ーカルバモイル（例、メチル（メトキシ）カルバモイル、エチル（メトキシ）カルバモイル）；モノー又はジーC₆-14アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）などが用いられる。また、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、5ないし7員の環状カルバモイル（例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル）なども用いられる。

【0127】

置換基A群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC₆-14アリール、上記した置換されていてもよい低級アルコキシなどから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノが用いられ、なかでも上記したアミノ、置換されていてもよいモノー又はジー低級（C₁-6）アルキルアミノ、置換されていてもよいモノー又はジーC₆-14アリールアミノ、置換されていてもよいモノー又はジーC₇-16アラルキルアミノ、置換されていてもよいC₆-14アリールーカルボニルアミノ、ホルミルアミノ；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルーカルボニルアミノ；置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルーカルボニルアミノ；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルコキシーカルボニルアミノ；置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルスルホニルアミノ；置換されていてもよいC₆-14アリールスルホニルアミノなどが好ましく用いられる。

【0128】

化合物(I)および(VII)において、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、該スペーサーとしては、置換基を有していてもよいアルキレン基または置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルキレン基またはアルケニレン基の中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されていてもよい基が用いられる。アルキレン基またはアルケニレン基の中の-C-が-O-、-N-または-S-に置換される位置は、アルキレン基またはアルケニレン基の末端または鎖中の何れであってもよいが、なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基の中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されていてもよい基」が好ましい。

スペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えばC₁-13アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなど）が用いられ、なかでもC₁-6アルキレン基が好ましい。

【0129】

スペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルケニレン基」の「アルケニレン基」としては、例えばC₂-1-3 アルケニレン基（例、ビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、2-ブテン-1-イレン、4-ペンテン-1-イレン、5-ヘキセン-1-イレン）が用いられ、なかでもC₂-6 アルケニレン基（例、ビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、2-ブテン-1-イレン、4-ペンテン-1-イレン、5-ヘキセン-1-イレン）が好ましい。

【0130】

「アルキレン基」または「アルケニレン基」の置換基としては、C₁-6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）、オキソ基、C₆-1-4 アリール基（例、フェニル）などが好ましく用いられ、なかでもオキソ基が好ましい。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

【0131】

化合物(III)において、X^bはアルキレン基以外のスペーサーを示し、該スペーサーとしては、「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されている基」または「置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルケニレン基中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されていてもよい基」が用いられる。なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されている基」が好ましい。具体的には、前記したXまたはYで示されるスペーサーのうち、アルキレン基以外のものが用いられる。

【0132】

XまたはX^bで示されるスペーサーとしては、
(i)-X¹-W²-X²-（X¹およびX²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC₁-6 アルキレン基を、W²は-O-、-N(R⁴)-、-CO-N(R⁵)-、-S-を、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子またはC₁-6 アルキル基を示す）、または

(ii)-W³-X³-W⁴-（X³は置換基を有していてもよいC₁-6 アルキレン基を、W³およびW⁴はそれぞれ-O-、-N(R⁴)-、-CO-N(R⁵)-または-S-を、R⁴およびR⁵はそれぞれ水素原子またはC₁-6 アルキル基を示す）が好ましい。

【0133】

X¹、X²およびX³で示される「置換基を有していてもよいC₁-6 アルキレン基」の「C₁-6 アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのC₁-4 アルキレン基が好ましい。

【0134】

該「C₁-6 アルキレン基」の置換基としては、C₁-6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）、C₆-1-4 アリール基（例、フェニル）などが好ましく用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

【0135】

R⁴およびR⁵で示されるC₁-6 アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

【0136】

W²としては、-O-などが好ましい。

【0137】

W³およびW⁴としては、-S-などが好ましい。

【0138】

なかでもXまたはX^bで示されるスペーサーとしては、-X¹-O-X²-（X¹およ

びX²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を示す)が好ましく、特に-X¹-O-(X¹は結合手または置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を示す)が好適である。

【0139】

X¹としては、結合手、またはC₁-6アルキルおよびC₆-14アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基(特に、C₁-4アルキレン基)が好ましい。

【0140】

X¹とX²の組み合わせとしては、両者が結合手の場合、一方が結合手の場合が好ましい。

【0141】

より具体的には、XまたはX^bで示されるスペーサーとしては、

- (i) 結合手、
- (ii)-X¹-O-(X¹は結合手または置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を示す)、
- (iii)-N(R⁴)-X³-O-(X³は置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を、R⁴は水素原子またはC₁-6アルキル基を示す)、
- (iv)-S-X³-O-(X³は置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を示す)、
- (v)-N(R⁴)-X³-(X³は置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を、R⁴は水素原子またはC₁-6アルキル基を示す)、
- (vi)-CO-N(R⁵)-(R⁵は水素原子またはC₁-6アルキル基を示す)、
- (vii)-X³-S-(X³は置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を示す)、または
- (viii)-S-X³-S-(X³は置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を示す)などが好ましい。

【0142】

X^bとしては、特に-O-が好ましい。

【0143】

Yとしては、-W⁵-Y¹-(Y¹は置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を、W⁵は結合手、-O-、-N(R⁶)-、-CO-N(R⁷)-または-S-を、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子またはC₁-6アルキル基を示す)などが好ましい。

【0144】

Y¹で示される「置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基」の「C₁-6アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのC₁-4アルキレン基が好ましい。

【0145】

R⁶およびR⁷で示されるC₁-6アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

【0146】

W⁵としては、結合手または-O-が好ましく、特に結合手が好ましい。

【0147】

特にYとしては、(i)置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基または(ii)-O-Y¹-(Y¹は置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を示す)が好ましく、なかでも置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基(例、メチレン、エチレン、プロピレン)が好ましく、特に置換基を有していてもよいエチレン基が好適である。また、YおよびY¹で示されるC₁-6アルキレン基は無置換の場合が好ましい。

【0148】

化合物(I)において、 $-Y-COOH$ は環B上の任意の位置に結合してもよいが、環Bがベンゼン環(フェニル基)の場合、これらの環がこれらの環に結合するXに対して、パラ位に結合しているのが好ましい。

【0149】

化合物(III)、(IV)および(V)において、環Eは置換基を有してもよいフェニレン基を示す。環Eで示されるフェニレン基が有してもよい置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられ、なかでもハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシなどが好ましく用いられる。該置換基の数は、例えば1ないし3個、好ましくは1ないし2個である。

【0150】

化合物(III)、(IV)および(V)において、環Eは $-CH_2-CH_2-COOH$ のメタ位に置換基を有する場合が好ましく、該置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル)、C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)などが好ましい。

【0151】

化合物(III)において、環Dは置換基を有してもよいベンゼン環を示す。環Dで示されるベンゼン環が有してもよい置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

【0152】

化合物(III)において、pおよびqはそれぞれ置換基を有してもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を示す。

【0153】

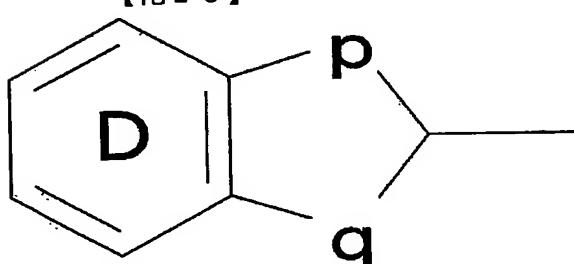
ここで、炭素数0ないし4の炭素鎖としては、結合手またはC₁₋₄アルキレン基(例、メチレン、エチレンなど)などが用いられ、なかでもC₁₋₄アルキレン基(例、メチレン、エチレンなど)が好ましく、とりわけメチレン、エチレンが好ましく、特にメチレンが好ましい。

【0154】

部分構造式

【0155】

【化23】

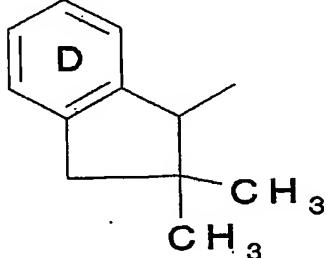
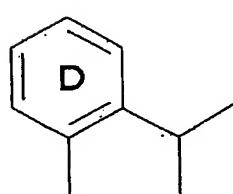


【0156】

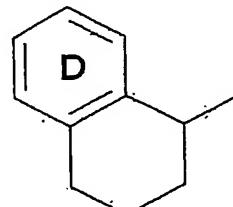
としては、

【0157】

【化24】



または



【0158】

などが好ましい。

【0159】

炭素数0ないし4の炭素鎖が有していてもよい置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

【0160】

環Dが有していてもよい置換基としては、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)C₁-6アルキル基(例、メチルなどのC₁-3アルキル基)、(3)C₁-6アルコキシ基(例、メトキシなどのC₁-3アルコキシ基)、(4)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、C₁-6アルキル(例、メチルなどのC₁-3アルキル)またはC₁-6アルコキシ(例、メトキシなどのC₁-3アルコキシ)で置換されていてもよいC₆-14アリール基(例、フェニル基)、(5)C₆-14アリールオキシ基(例、フェノキシ基)または(6)C₇-16アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基)が好ましい。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

【0161】

環Eが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)またはC₁-6アルキル基(例、メチルなどのC₁-3アルキル基)が好ましいが、環Eは無置換の場合がより好ましい。

【0162】

X^bで示されるスペーサーとしては、酸素原子が好ましい。

【0163】

化合物(II)において、R^aまたはR^bで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、置換基A群で例示した置換されていてもよい低級(C₁-6)アルキル、置換されていてもよい低級(C₂-6)アルケニル、置換されていてもよい低級(C₂-6)アルキニル、置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル、置換されていてもよいC₆-14アリール、置換されていてもよいC₇-16アラルキルなどが用いられる。

【0164】

R^aまたはR^bで示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、置換基A群として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

【0165】

R^aまたはR^bで示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、置換基A群で例示したヒドロキシ、置換されていてもよい低級(C₁-6)アルコキシ、置換されていてもよい低級(C₁-6)アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいモノ-てもよい低級(C₁-6)アルコキシカルボニルオキシ；置換されていてもよいモノ-低級(C₁-6)アルキルカルバモイルオキシ、置換されていてもよいジー低級(C₁-6)アルキルカルバモイルオキシ、置換されていてもよいC₆-14アリールオキシ、置換されていてもよいC₇-16アラルキルオキシ、置換されていてもよいモノ-又はジー-C₆-14アリールアリールカルボニルオキシ、置換されていてもよい芳香族複素環オキシなどが用いられる。

【0166】

R^aまたはR^bで示される「置換基を有していてもよいカルボキシル基」としては、例えば、置換基A群で例示した置換されていてもよいC₁-6アルキル、置換されていてもよいC₆-14アリール、置換されていてもよいC₇-16アラルキルなどから選ばれる。カルボキシル基を有していてもよいカルボキシル基などが用いられ、具体的には、カルボキシル、置換基を有していてもよいカルボキシル基などが用いられる。カルボキシル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C₆-14アリールオキシカルボキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、C₇-16アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)などが用いられる。

【0167】

R^a または R^b で示される「アシル基」としては、例えば、置換基A群で例示したホルミル、置換されていてもよい低級 ($C_1 - 6$) アルキルーカルボニル、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキルーカルボニル、置換されていてもよい $C_6 - 14$ アリールーカルボニル、置換されていてもよい $C_7 - 16$ アラルキルーカルボニル、低級 ($C_1 - 6$) アルキルスルホニル、置換されていてもよい $C_6 - 14$ アリールスルホニル、低級 ($C_1 - 6$) アルキルスルフィニル、置換されていてもよい $C_6 - 14$ アリールスルフィニル、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニルなどが用いられる。

【0168】

R^a または R^b で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基A群で例示したアミノ、置換されていてもよいモノー又はジー低級 ($C_1 - 6$) アルキルアミノ、置換されていてもよいモノー又はジー $C_6 - 14$ アリールアミノ、置換されていてもよいモノー又はジー $C_7 - 16$ アラルキルアミノ、置換されていてもよい $C_6 - 14$ アリールーカルボニルアミノ、ホルミルアミノ；置換されていてもよい低級 ($C_1 - 6$) アルキルーカルボニルアミノ；置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキルーカルボニルアミノ；置換されていてもよい低級 ($C_1 - 6$) アルコキシカルボニルアミノ；置換されていてもよい低級 ($C_1 - 6$) アルキルスルホニルアミノ；置換されていてもよい $C_6 - 14$ アリールスルホニルアミノなどが用いられる。

【0169】

なお、 R^a と R^b の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではない。

【0170】

R^c で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^a または R^b で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

【0171】

R^c で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、置換基A群として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

【0172】

R^d または R^e で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^a または R^b で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

【0173】

R^d または R^e で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、置換基A群として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

【0174】

R^d または R^e で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、 R^a または R^b で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様のものが用いられる。

【0175】

R^d または R^e で示される「置換基を有していてもよいカルボキシル基」としては、 R^a または R^b で示される「置換基を有していてもよいカルボキシル基」と同様のものが用いられる。

【0176】

R^d または R^e で示される「アシル基」としては、 R^a または R^b で示される「アシル基」と同様のものが用いられる。

【0177】

R^d または R^e で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、 R^a または R^b で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものが用いられる。

【0178】

なお、 R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではない。

【0179】

R^c と R^d は互いに結合して形成してもよい「置換基を有していてもよい環」としては、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ないし 7 個の環などが用いられる。なかでも 5 ないし 7 個の炭素環が好ましい。

【0180】

X^a で示される「置換基を有していてもよいメチレン基」としては、例えば、 $C_1 - 6$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル）、オキソ基、 $C_6 - 1 - 4$ アリール基（例、フェニル）などから選ばれる置換基を有していてもよいメチレン基が用いられる。

【0181】

X^a としては、酸素原子が好ましい。

【0182】

環 C で示されるベンゼン環がさらに有していてもよい置換基としては、前記した置換基 A 群から選ばれる置換基が用いられる。

【0183】

なお、化合物 (II) は(i)3,5-ジフルオロ-4-[$(2,3\text{-ジヒドロ}-1\text{H-インデン}-1\text{-イル})$ オキシ]ベンゼンプロパン酸、(ii)3-クロロ-4-[$(2,3\text{-ジヒドロ}-1\text{H-インデン}-1\text{-イル})$ オキシ]ベンゼンプロパン酸、(iii)4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸、(iv)4-[$(4,5\text{-ジメトキシ}-2\text{-ニトロフェニル})$ メトキシ]-3-メトキシベンゼンプロパン酸および(v)4-[$[3\text{-ヒドロキシ}-1\text{-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)}-2\text{-(2-メトキシフェノキシ)}]$ プロポキシ]-3-メトキシベンゼンプロパン酸を含まない。

【0184】

R^d および R^e としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルキル基（例、 $C_1 - 6$ アルキル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルケニル基（例、 $C_2 - 6$ アルケニル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいシクロアルキル基（例、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルキニル基（例、 $C_2 - 6$ アルキニル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよい複素環基、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルコキシ基（例、 $C_1 - 6$ アルコキシ基）、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよい複素環オキシ基、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいカルボキシル基、ベンゼン環を有しないアシル基またはベンゼン環を有しないアミノ基が好ましい。

【0185】

ここで、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルキル基（例、 $C_1 - 6$ アルキル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルケニル基（例、 $C_2 - 6$ アルケニル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいシクロアルキル基（例、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有置いてもよいアルキニル基（例、 $C_2 - 6$ アルキニル基）、ベンゼン環を有しない置換基を有置いてもよい複素環基、ベンゼン環を有しない置換基を有置いてもよいアルコキシ基（例、 $C_1 - 6$ アルコキシ基）、ベンゼン環を有しない置換基を有置いてもよい複素環オキシ基、ベンゼン環を有しない置換基を有置いてもよいカルボキシル基、ベンゼン環を有しないアシル基またはベンゼン環を有しない置換基を有置いてもよいアミノ基とは、前記した置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基、置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルキニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、置換されていてもよい複素環オキシ基、置換基を有置いてもよいカルボキシル基、アシル基または置換基を有置いてもよいアミノ基の置換基部分に、ベンゼン環を有しないものを言う。

【0186】

具体的には、「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルキル基（例、C₁-₆アルキル基）」、「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルケニル基（例、C₂-₆アルケニル基）」、「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルキニル基（例、C₂-₆アルキニル基）」または「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルコキシ基（例、C₁-₆アルコキシ基）」の「ベンゼン環を有しない置換基」としては、例えば、ハロゲン原子；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；アミノ；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環基（該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C₁-₆）アルキル、モノー又はジー低級（C₁-₆）アルキルアミノ、C₃-₈シクロアルキル、低級（C₁-₆）アルコキシ、低級（C₁-₆）アルコキシカルボニル、低級（C₁-₆）アルキルチオ、低級（C₁-₆）アルキルスルフィニル、低級（C₁-₆）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル、ジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイルなどで置換されていてもよい）；モノー又はジー低級（C₁-₆）アルキルアミノ；C₃-₈シクロアルキル；ハロゲン化されていてもよい低級（C₁-₆）アルコキシ；低級（C₁-₆）アルコキシカルボニル；低級（C₁-₆）アルキルチオ；低級（C₁-₆）アルキルスルフィニル；低級（C₁-₆）アルキルスルホニル；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル；ジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイル；カルボキシで置換されていてもよいC₁-₆アルキルーカルボニルアミノなどから選ばれる置換基（以下、置換基D群）が用いられる。

【0187】

「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいシクロアルキル基（例、C₃-₈シクロアルキル基）」、「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよい複素環基」または「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよい複素環オキシ基」の「ベンゼン環を有しない置換基」としては、例えば、ハロゲン原子；ヒドロキシ；ニトロ；シアノ；アミノ；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルケニル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキニル；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環基（該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジー低級（C₁-₆）アルキルアミノ、C₃-₈シクロアルキル、低級（C₁-₆）アルコキシ、低級（C₁-₆）アルコキシカルボニル、低級（C₁-₆）アルキルチオ、低級（C₁-₆）アルキルスルフィニル、低級（C₁-₆）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル、ジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイルなどで置換されていてもよい）；モノー又はジー低級（C₁-₆）アルキルアミノ；C₃-₈シクロアルキル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-₆）アルコキシ；低級（C₁-₆）アルコキシカルボニル；低級（C₁-₆）アルキルチオ；低級（C₁-₆）アルキルスルフィニル；低級（C₁-₆）アルキルスルホニル；上記したエステル化されていてもよいカルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル；モノー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル；ジー低級（C₁-₆）アルキルーカルバモイル；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジー5ないし7員複素環カルバモイルなどから選ばれる置換基（以下、置換基E群）が用いられる。

【0188】

「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいカルボキシル基」としては、例えば、置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁-6アルキルを有していてもよいカルボキシル基などが用いられ、具体的には、カルボキシル、C₁-6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）などが用いられる。

【0189】

「ベンゼン環を有しないアシル基」としては、例えば、ホルミル、置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニル、置換基E群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニル、低級（C₁-6）アルキルスルホニル、低級（C₁-6）アルキルスルフィニル、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、置換基E群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニルなどが用いられる。

【0190】

「ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ、置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノー又はジー低級（C₁-6）アルキルアミノ、ホルミルアミノ、置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニルアミノ、置換基E群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニルアミノ、置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルコキシカルボニルアミノ、置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルスルホニルアミノなどが用いられる。

【0191】

R^dとR^eの一方が水素原子の時、他方は水素原子ではない。

【0192】

環Cとしては、さらに、ベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましい。

【0193】

環Cで示されるベンゼン環が有していてもよい「ベンゼン環を有しない置換基」としては、置換基A群の置換基のうちベンゼン環を有しないものである。具体的には、オキソ；ハロゲン原子；C₁-3アルキレンジオキシ；ニトロ；シアノ；エステル化されていてもよいカルボキシル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₂-6）アルケニル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₂-6）アルキニル；置換基E群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルコキシ；ヒドロキシ；メルカプト；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルチオ；ホルミル；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニル；置換基E群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニル；置換基D群から選ばれる置換基で低級（C₁-6）アルキルスルホニル；置換基D群から選ばれる置換基で低級（C₁-6）アルキルスルフィニル；アミノ、置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノー又はジー低級（C₁-6）アルキルアミノ、ホルミルアミノ；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニルアミノ；置換基E群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃-8シクロアルキルカルボニルアミノ；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルコキシカルボニルアミノ；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルスルホニルアミノ；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（C₁-6）アルキルカルボニルオキシ；置換基D群から選ばれる置換基

で置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルオキシ；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノー低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイルオキシ；置換基D群から選ばれる置換基で置換されていてもよいジー低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイルオキシ；スルホ；スルファモイル；スルフィナモイル；スルフェナモイル；置換基E群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニルなど（以下、置換基F群）が用いられる。

【0194】

化合物(II)としては、 R^a または R^b の少なくとも一方がフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアルコキシ基で、 R^c が水素原子で、 R^d および R^e が水素原子またはベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいアルコキシ基で、 R^d と R^e の一方が水素原子の時、他方は水素原子ではなく、 X^a が酸素原子で、環Cがベンゼン環を有しない置換基を有していてもよいベンゼン環である場合が好ましい。なかでも、 R^a がフッ素原子、塩素原子または C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）で、 R^b が水素原子またはフルオロ基で、 R^c が水素原子で、 R^d が水素原子で、 R^e が C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）または C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）で、 X^a が酸素原子で、環Cが R^d および R^e 以外の置換基を有していないベンゼン環である場合が特に好ましい。

【0195】

化合物(IV)において、環Fは置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、ベンゼン環の置換基としては、置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。

【0196】

X^c で示される「置換基を有していてもよいメチレン基」としては、 X^a で示される「置換基を有していてもよいメチレン基」と同様のものが用いられる。

【0197】

環Fとしては、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル、ナフチル）、 C_{7-15} アラルキル（例、ベンジル）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）および C_{6-14} アリールオキシ（例、フェノキシ）からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましい。

【0198】

環Eとしては、ハロゲン原子を有していてもよいフェニレン基が好ましい。

【0199】

X^c としては、酸素原子が好ましい。

【0200】

化合物(V)において、 R^a は化合物(II)の R^a と同意義である。他の記号は化合物(IV)と同様である。

【0201】

R^a としては、水素原子、フッ素原子または塩素原子が好ましい。他の記号としては、化合物(IV)と同様のものが好ましい。

【0202】

化合物(VI)において、Zは置換基を有する C_{1-3} アルキレン基の「 C_{1-3} アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレンが好ましく、なかでもメチレンまたはエチレンが好ましく、特にメチレンが好適である。

【0203】

「 C_{1-3} アルキレン基」が有する置換基としては、例えば、置換基A群から選ばれる置換基が用いられるが、なかでも C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチ

ル、ネオペンチル、ヘキシル) が好ましく、特にメチルなどのC₁ - 3 アルキル基が好適である。

【0204】

環Gは置換基を有するベンゼン環を示し、ベンゼン環の置換基としては、置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。

【0205】

環Eは前記と同意義である。

【0206】

Zとしては、1または2個のC₁ - 3 アルキル(例、メチル、エチル)を有するメチレン基が好ましく、特に2個のメチルを有するメチレン基が好ましい。

【0207】

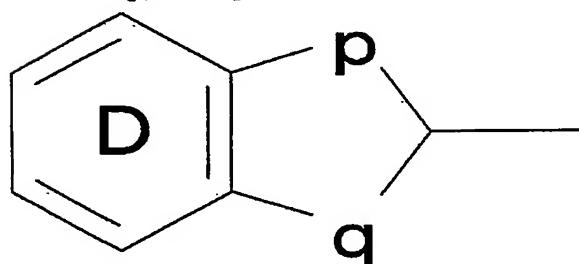
環Gとしては、C₁ - 6 アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、C₁ - 6 アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ)およびハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)からなる群から選ばれる置換基を有するベンゼン環が好ましい。

【0208】

化合物(III)としては、

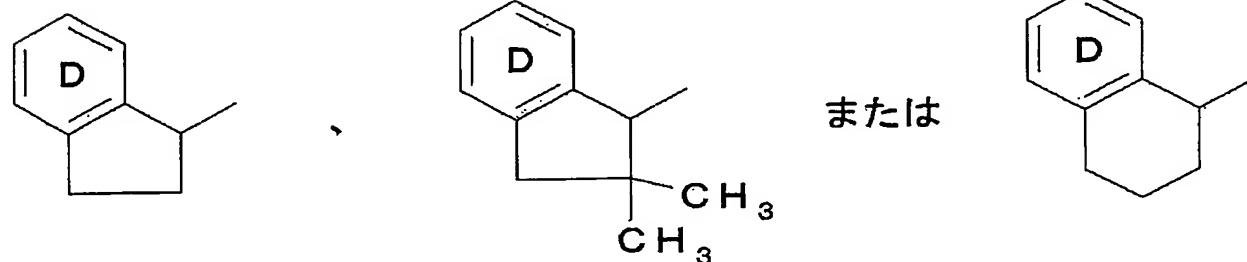
【0209】

【化25】



が
【0210】

【0211】
【化26】



【0212】

で、

環Dが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC₁ - 6 アルキル基で、

環Eが有していてもよい置換基がハロゲン原子で、

X^bで示されるスペーサーが酸素原子である場合が好ましい。

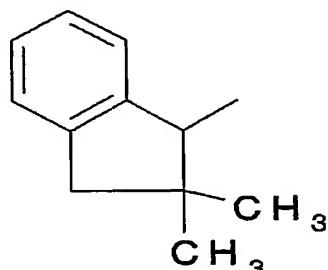
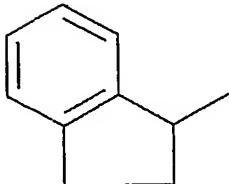
【0213】

化合物(I)としては、環Aが(i) (1) C₁ - 6 アルキルおよびC₁ - 6 アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆ - 1₄ アリール基(好ましくはフェニル基)、(2) C₁ - 6 アルキルを有していてもよいC₆ - 1₄ アリールオキシ基(好ましくはフェノキシ基)、(3) C₇ - 1₅ アラルキル基(好ましくはベンジル基)および(4) C₁ - 6 アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環またはナフタレン環(好ましくはベンゼン環)、または

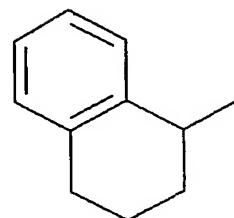
(ii) ハロゲン原子、C₁ - 6 アルキルおよびC₁ - 6 アルコキシからなる群から選ばれる置換基をベンゼン環上有していてもよい

【0214】

【化27】



または



【0215】

で、

環Bが-Y-COOH以外にさらにハロゲン原子、C₁ - 6 アルキルおよびC₁ - 6 アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環で、Xが結合手、-(CH₂)^{m1}-O-(m¹は0ないし3の整数を示す)、-CONH-または-S-(CH₂)^{m3}-O-(m³は1ないし3の整数を示す)で、Yがメチレン基またはエチレン基で、-Y-COOHは環B上の任意の位置に置換している場合が好ましい。

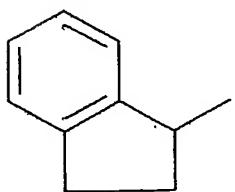
【0216】

さらには、化合物(I)としては、環Aが(i)(1)C₁ - 6 アルキルおよびC₁ - 6 アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆ - 14 アリール基(好ましくはフェニル基)、(2)C₁ - 6 アルキルを有していてもよいC₆ - 14 アリールオキシ基(好ましくはフェノキシ基)、(3)C₇ - 15 アラルキル基(好ましくはベンジル基)および(4)C₁ - 6 アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環、または

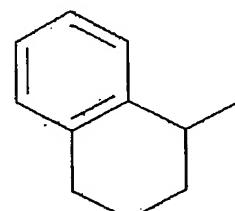
(ii) ハロゲン原子、C₁ - 6 アルキルおよびC₁ - 6 アルコキシからなる群から選ばれる置換基をベンゼン環上有していてもよい

【0217】

【化28】



または



【0218】

で、

環Bが-Y-COOH以外にさらにハロゲン原子、C₁ - 6 アルキルおよびC₁ - 6 アルコキシからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環で、

Xが-O-または-CH₂-O-で、

Yがメチレン基またはエチレン基(好ましくは、エチレン基)で、

-Y-COOHが環Bのフェニル基のパラ位に置換している場合が好ましい。

【0219】

さらに、本発明で用いられる化合物としては、特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34

266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の化合物を用いることもできる。

【0220】

本発明で用いられる化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ールチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0221】

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

【0222】

本発明の化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)、化合物(VI)、化合物(VII)またはその塩（以下、本発明の化合物(A)と略記する場合がある）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の化合物(A)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明の化合物(A)に変化する化合物をいう。

【0223】

本発明の化合物(A)のプロドラッグとしては、本発明の化合物(A)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、本発明の化合物(A)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；本発明の化合物(A)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明の化合物(A)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパンオイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；本発明の化合物(A)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、本発明の化合物(A)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられ、なかでも本発明の化合物(A)のカルボキシ基がメチル、エチル、tert-ブチルなどのC₁-6アルキル基でエステル化された化合物が好ましく

用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明の化合物（A）から製造することができる。

【0224】

また、本発明の化合物（A）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件で本発明の化合物（A）に変化するものであってもよい。

【0225】

以下に、本発明の化合物またはその塩の製造法を説明する。

【0226】

以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば上記した本発明で用いられる化合物の塩と同様のものなどが挙げられる。

【0227】

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなど）により容易に精製することもできる。

【0228】

本発明の化合物（II）は、例えば以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0229】

なお、本発明の化合物（IV）および化合物（V）は、化合物（II）と同様にして製造することができる。

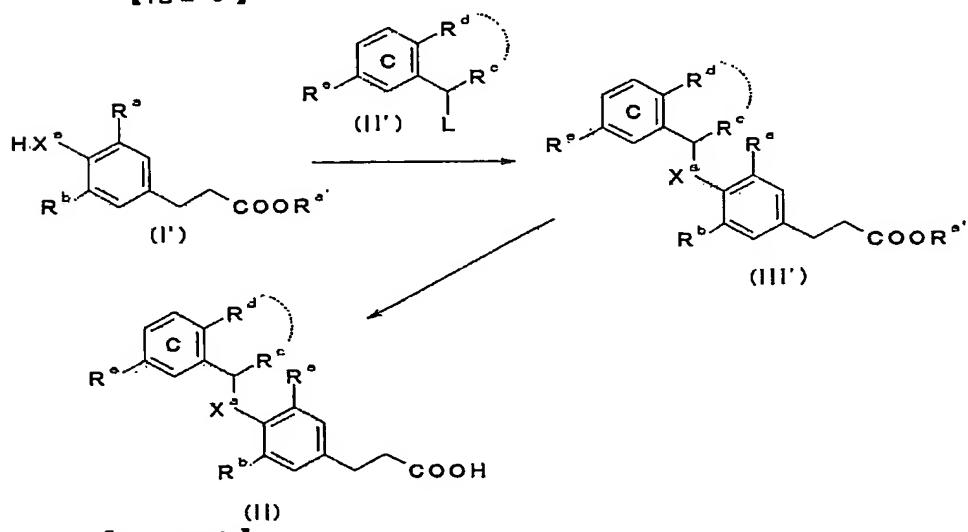
【0230】

化合物（I'）、（II'）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

反応式1

【0231】

【化29】



【0232】

化合物（III'）〔式中、R^a、R^{a'}は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕は、X^aが酸素原子の場合、化合物（I'）〔式中、R^a、R^{a'}は前記と同意義を示す。〕と化合物（II'）〔式中、Lは脱離基を示す。〕とを塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

【0233】

R^aで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は上記置換基A群で例示した「置換されていてもよい低級（C₁-₆）アルキル」、「置換されていてもよい低級（

C_{2-6} ）アルケニル」、「置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルキニル」、「置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルキニル」、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」および「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル」などが好ましい。

【0234】

Lで示される「脱離基」としては、例えばヒドロキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基」としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなど）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなど）およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシなど）などが挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0235】

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基は、化合物（I'）1モルに対して約1～10モル、好ましくは約1～3モル用いる。

【0236】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

【0237】

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約20分ないし約6時間である。反応温度は通常約-50ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

【0238】

化合物（III'）は、X^aが酸素原子の場合、化合物（I'）とLがヒドロキシ基である化合物（II'）とを所望により脱水剤の存在下で締合することによっても製造することができる。

【0239】

本反応に用いてもよい脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えばN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。これら酸および塩基は、化合物(I') 1モルに対して約0.1～10モル、好ましくは約0.1～5.0モル用いる。

【0240】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0241】

反応時間は通常30分～24時間、好ましくは30分～5時間である。反応温度は通常0～200℃、好ましくは0～150℃である。

【0242】

化合物(III')は、X^aが酸素原子の場合、化合物(I')としがヒドロキシ基である化合物(II')とを光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、1-27頁)を利用して縮合することによっても製造することができる。

【0243】

該反応は、化合物(I')としがヒドロキシ基である化合物(II')とを、アゾジカルボキシラート類(例、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジンなど)およびホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなど)の存在下で反応させる。

【0244】

化合物(II')の使用量は、化合物(I')1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

【0245】

該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(I')1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

【0246】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0247】

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

【0248】

化合物(II)は、酸あるいは塩基を用いて化合物(III')のエステル基を加水分解することにより製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフ

ルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸および塩基は、化合物(III') 1モルに対して約0.5~1.0モル、好ましくは約0.5~6モル用いる。

【0249】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0250】

反応時間は通常10分~60時間、好ましくは10分~12時間である。反応温度は通常-10~200°C、好ましくは0~120°Cである。

【0251】

本発明の化合物(III)は、例えば以下の反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0252】

なお、本発明の化合物(VI)は、化合物(III)と同様にして製造することができる。

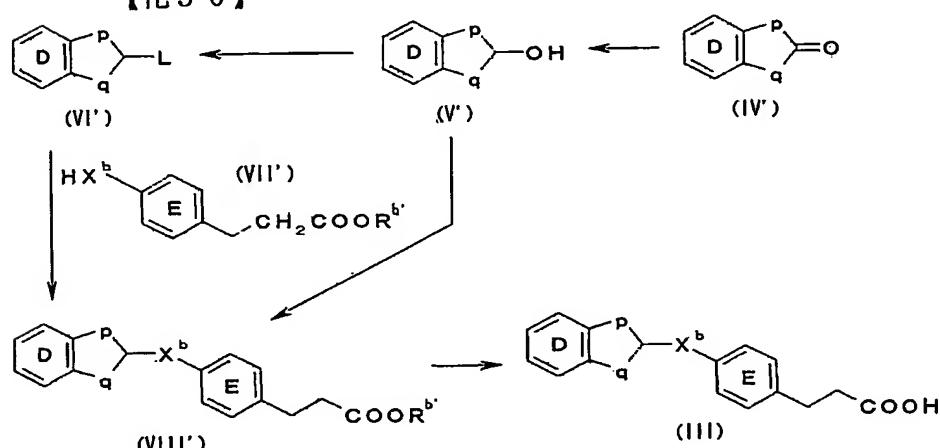
【0253】

化合物(IV')、(V')、(VI')および(VII')は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

反応式2

【0254】

【化30】



【0255】

化合物(V')は、化合物(IV')のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

【0256】

還元に使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリプチルすずなどの金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、

ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボランなどのアルキルボラン類、ジボラン、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）などが挙げられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物(IV') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物(IV') 1モルに対して約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モル、金属類の場合約1ないし約20当量、好ましくは約1ないし約5当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素などが用いられる。ルイス酸の使用量は化合物(IV') 1モルに対して約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

【0257】

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒などが用いられる。触媒の使用量は化合物(IV') 1モルに対して約5ないし約1000重量%、好ましくは約10ないし約300重量%である。ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物(IV') 1モルに対してそれぞれ約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約5モルである。

【0258】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0259】

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約1時間ないし約100時間、好ましくは約1時間ないし約50時間である。反応温度は通常約-20ないし約120℃、好ましくは約0ないし約80℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

【0260】

化合物(VI') [式中、Lは脱離基を示す]は、化合物(V')のヒドロキシ基を「脱離基」に変換することにより製造することができる。

【0261】

Lで示される「脱離基」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₆-10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいC₆-10アリールスルホニルオキシ基」としては、例えばメチル、エチルなどのC₁-6アルキル基、例えばメトキシ、エトキシなどのC₁-6アルコキシ基およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシなどのC₆-10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0262】

Lで示される「脱離基」がハロゲン原子の場合、ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤

としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物(V') 1モルに対してハロゲン化剤を約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.2ないし約10モル、さらに好ましくは約1ないし約10モル用いる。

【0263】

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリプチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。化合物(V') 1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

【0264】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0265】

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-10ないし約200℃、好ましくは約-10ないし約120℃である。

【0266】

Lで示される「脱離基」がハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₆-10アリールスルホニルオキシ基の場合、スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニルなどのハロゲン化C₁-6アルキルスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化C₆-10アリールスルホニルなどが挙げられる。化合物(V') 1モルに対してスルホニル化剤を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

【0267】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0268】

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリプチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。化合物(V') 1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

【0269】

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-30ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

【0270】

化合物(VIII') [式中、R^bは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す]は、X^bが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物(VI')と化合物(VII') [式中、R^bは前記と同意義を示す]とを塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

【0271】

R^bで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、上記置換基A群の「置換されていてもよい低級(C₁-6)アルキル」、「置換されていてもよい低級(C₂-6)アルケニル」、「置換されていてもよい低級(C₂-6)アルキニル」、「置換されていてもよい低級(C₂-6)アルキニル」、「置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル」、「置換されていてもよいC₆-14アリール」および「置換されていてもよいC₇-16アラルキル」などが好ましい。

【0272】

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基は、化合物(VIII')1モルに対して約1~10モル、好ましくは約1~3モル用いる。

【0273】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

【0274】

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約20分ないし約6時間である。反応温度は通常約-50ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

【0275】

化合物(VIII')は、X^bが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物(V')と化合物(VII')とを所望により脱水剤の存在下で縮合することによっても製造することができる。

【0276】

本反応に用いてもよい脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えばN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リソ、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。これら酸および塩基は、化合物(VII') 1モルに対して約0.1～1.0モル、好ましくは約0.1～5.0モル用いる。

【0277】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはこれらの混合溶媒などが好ましい。

【0278】

反応時間は通常30分～24時間、好ましくは30分～5時間である。反応温度は通常0～200℃、好ましくは0～150℃である。

【0279】

化合物(VIII')は、X^bが酸素原子の場合、化合物(V')と化合物(VII')とを光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、1-27頁)を利用して縮合することによっても製造することができる。

【0280】

該反応は、化合物(VII')と化合物(V')とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジンなどのアゾジカルボキシラート類およびトリフェニルホスフィン、トリプチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

【0281】

化合物(V')の使用量は、化合物(VII')1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

【0282】

該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(VII')1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

【0283】

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

【0284】

反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

【0285】

化合物(III)は、酸あるいは塩基を用いて化合物(VIII')のエステル基を加水分解することにより製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリ

フルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸および塩基は、化合物(VI II') 1モルに対して約0.5~1.0モル、好ましくは約0.5~6モル用いる。

【0286】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0287】

反応時間は通常10分~60時間、好ましくは10分~12時間である。反応温度は通常-10~20°C、好ましくは0~120°Cである。

【0288】

化合物(I)または(VII)は、上記製造法に準じて製造できる。

【0289】

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0290】

アミノ基の保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよいC₁-6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₁-6アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C₇-10アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0291】

カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C₁-6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ、C₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど)、C₁-6アリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0292】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよいC₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C₇-10アラルキル(例えば、ベンジルなど)、C₁-6アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C₇-10アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニ

ルなど)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-₆アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど)、C₇-₁₀アラルキル(例えば、ベンジルなど)、C₆-₁₀アリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

【0293】

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)などで処理する方法または還元反応が用いられる。

【0294】

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物(II)および化合物(III)を合成することができる。これらの反応としては、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)などに記載の方法が採用される。

【0295】

本発明で用いられる化合物は、上記した製造法や特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の方法に準じて製造することができる。

【0296】

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物またはその塩は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

【0297】

本発明の化合物が、コンフィギュレーションナル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

【0298】

本発明の化合物に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

【0299】

また、本発明の化合物は、水和物又は非水和物であってもよい。

【0300】

本発明の化合物は同位元素(例、³H、¹⁴C、³⁵S)等で標識されていてもよい。

【0301】

本発明の化合物の14273受容体機能調節作用は、後述する実験例4に記載の方法あるいはそれに準じる方法を用いて測定することができる。

【0302】

本発明の化合物、その塩、およびそのプロドラッグ(以下、本発明の化合物と略記する場合がある)は、14273受容体機能調節作用、特に14273受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、安全な14273受容体機能調節剤、好ましくは14273受容体作動剤(14273受容体アゴニスト)として有用である。

【0303】

さらに、本発明の化合物は、例えば、脂肪細胞からのグリセロール生成調節作用、血中グルセロール調節作用、脂肪分解調節作用、インスリン抵抗調節作用、ストレス調節作用、副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）分泌調節作用（好ましくは、脂肪細胞からのグリセロール生成抑制作用、血中グルセロール低下作用、脂肪分解抑制作用、インスリン抵抗抑制作用、ストレス調節作用、副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）分泌抑制作用）などを有しているので、脂肪細胞からのグリセロール生成調節剤、血中グルセロール調節剤、脂肪分解調節剤、インスリン抵抗調節剤、ストレス調節剤、副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）分泌調節剤（好ましくは、脂肪細胞からのグリセロール生成抑制剤、血中グルセロール低下剤、脂肪分解抑制剤、インスリン抵抗抑制剤、ストレス調節剤、副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）分泌抑制剤）などとして有用である。

【0304】

本発明の化合物を含有してなる医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れた14273受容体機能調節作用を有しているので、14273受容体が関与する生理機能の調節剤または14273受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

【0305】

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬は、脂肪細胞からのグリセロール生成調節作用、血中グルセロール調節作用、脂肪分解調節作用、インスリン抵抗調節作用（好ましくは、脂肪細胞からのグリセロール生成抑制作用、血中グルセロール低下作用、脂肪分解抑制作用、インスリン抵抗抑制作用などに基づいて、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞、性機能障害、肥満、肥満症、下垂体機能障害（例えば、下垂体前葉機能低下症、下垂体性小人症、尿崩症、先端巨大症、クッシング病（下垂体性グルココルチコイド過剰症）、高プロラクチン血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）、癌（例えば、大腸癌）、記憶学習障害、脾臓疲弊、低血糖症、インスリンアレルギー、脂肪毒性、脂肪萎縮、癌性悪液質、高インスリン血症、高血糖症、高F F A症、高中性脂肪症、脂肪肝、熱産生機能障害、胆石症、摂食障害、拒食症、腸管ホルモン（例、コレシストキニン（C C K）、ガストリックインヒビトリーペプチド（G I P）、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1（G L P-1）、ソマトスタチン、ガストリン放出ペプチド、セクレチン、バソアクティペプチドインテスティナルペプチド、モチリン、サブスタンスP、ニューロテンシン、ガラニン、ニューロペプチドY、エンケファリン類、ペプチドYYなど）の分泌障害、循環器疾患などの疾患（好ましくは、糖尿病、高脂血症、肥満、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞）に対する予防・治療剤として有用である。

【0306】

また、本発明の化合物を含有してなる医薬は、例えば、動脈硬化、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症〔例えば、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、経皮的冠動脈形成術（P T C A）後の再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、血管石灰化等を含む動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆、壊疽、糸球体硬化症、腎症、T a n g i e r 病など〕、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症〔例えば、冠動脈疾患（C H D）、脳虚血など〕、脂質代謝異常症およびその続発症などの疾患の予防・治療剤として使用することができる。

【0307】

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬は、副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）分泌調節作用（好ましくは、副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）分泌抑制作用）などを基づいて、例えば、A C T H産生腫瘍、クッシング病、感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害、白内障、緑内障、結核性疾患、高血圧、クッシング症候群（例、中心性肥満、浮腫、高血圧、月経異常、伸展性皮膚線条、多毛症、糖尿病、満月顔、骨粗しょう症、出血性素因、精神障害、筋萎縮、筋力低下、低カリウム血症、高コレステロール血、耐糖能異常、白血球增多症）、副腎皮質の萎縮、結合組織疾患（例えは、慢

性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、リウマチ熱、強皮症）、腎疾患（例、ネフローゼ）、呼吸器系疾患（例、気管支喘息、肺結核性胸膜炎、サルコイドーシス、びまん性間質性肺炎）、消化器系疾患（例えば、潰瘍性大腸炎、胆汁うっ滞型急性肝炎、劇症肝炎、慢性肝炎、肝硬変）、神経・筋疾患（例えば、脳脊髄炎、末梢神経炎、多発性硬化症、重症筋無力症、顔面神経麻痺）、血液疾患（例えば、溶血性貧血、顆粒球減少症、紫斑病、再生不良性貧血、白血病、悪性リンパ腫）、内分泌・代謝疾患（例えば、（急性慢性）副腎皮質機能不全、副腎性器症候群、甲状腺疾患による悪性眼球突出症、A C T H 単独欠損症）、皮膚疾患（例えば、尋麻疹、湿疹、皮膚炎、帯状疱疹、乾癬、薬剤アレルギー）、アナフィラキシーショック（好ましくは、A C T H 產生腫瘍、クッシング病、感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害、白内障、緑内障、結核性疾患、高血圧、クッシング症候群（例、中心性肥満、浮腫、高血圧、月経異常、伸展性皮膚線条、多毛症、糖尿病、満月顔、骨粗しょう症、出血性素因、精神障害、筋萎縮、筋力低下、低カリウム血症、高コレステロール血、耐糖能異常、白血球增多症）、副腎皮質の萎縮）などの予防・治療剤などとして有用である。

【0308】

ここで、糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病および妊娠糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低H D L 血症、食後高脂血症などが含まれる。

【0309】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

【0310】

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 未満または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【0311】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にA D A（米国糖尿病学会）から、1998年にW H Oから、新たな判定基準が報告されている。

【0312】

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。

【0313】

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、A D Aの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をI F G（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、W H Oの報告によれば、該I F G（Impaired Fasting Glucose）のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態をI F G（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

【0314】

本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、I F G（Impaired Fasting Glucose）およびI F G（Impaired Fasting Glyce

mia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) またはIFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0315】

本発明の化合物を含有してなる医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法として一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤とした後に、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

【0316】

本発明の化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば高脂血症患者（体重約60kg）に対し、1日当たり、有効成分〔本発明の化合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

【0317】

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固体製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液体製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、潤滑剤等の添加物を適宜、適量用いることができる。

【0318】

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

【0319】

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

【0320】

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

【0321】

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【0322】

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレン glycol、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

【0323】

溶解補助剤としては、例えばポリエチレン glycol、プロピレン glycol、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0324】

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキ

シメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

【0325】

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

【0326】

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

【0327】

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

【0328】

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

【0329】

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0330】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

【0331】

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、免疫調節薬、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去痰薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、血管収縮薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

【0332】

他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの臍臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサン（Reglixane）（JTT-501）、ネットグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011、（ γ E）- γ -[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]イミノ]ベンゼンプロパン酸等、W099/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン（Balaglitazone）（NN-2344）、T-131またはその塩、THR-0921）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ピグアナイト剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、プロホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルプタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）、

レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等]、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131等]、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021等)、β3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868等)、レブチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬(W001/25228、W003/42204記載の化合物、W098/44921、W098/45285、W099/22735記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-1675)等が挙げられる。

【0333】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレストット、エバルレストット、ゼナレストット、ゾポルレストット、ファイダレストット(SNK-860)、ミナルレストット(ARI-509)、CT-112等)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロфин産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)、プロテインキナーゼC(PKC)阻害薬(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロミド(ALT-766)、EXO-226、ALT-711、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チオブリド等)、ソマトスタチン受容体作動薬(BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

【0334】

高脂血治療剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩等)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224に記載の化合物、例えばN-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)、フィブロート系化合物(例、ベザフィブロート、クロフィブロート、シムフィブロート、クリノフィブロート等)、抗酸化剤(例、リポ酸、プロブコール)等が挙げられる。

【0335】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトブリル、エナラブリル、デラブリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

【0336】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シプロトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849；SNAP-7941；W001/82925およびW001/87834に含まれる化合物等)；ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935等)；カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-

147778等) ; ゲレリン拮抗薬; 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)等)、脅リバーゼ阻害薬(例、オルリストット、ATL-962等)、 β -アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FP-L-15849等)、摂食抑制薬(例、P-57等)等が挙げられる。

【0337】

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0338】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロフォスマミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

【0339】

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキン類が好ましい。

【0340】

抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

【0341】

抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatrobam)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamitoplasma)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

【0342】

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

【0343】

ビタミン薬としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。

【0344】

抗痴呆剤としては、例えばタクリン (tacrine) 、ドネペジル (donepezil) 、リバストグミン (rivastigmine) 、ガランタミン (galantamine) 等が挙げられる。

【0345】

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート (flavoxate hydrochloride) 、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride) 、塩酸プロピベリン (propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。

【0346】

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン）等が挙げられる。

【0347】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ (Cancer Research) 、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メgestrolアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology) 、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer) 、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明の化合物と併用することができる。

【0348】

さらに、糖化阻害剤（例、ALT-711等）、神経再生促進薬（例、Y-128、VX853、prosaptide等）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン、トリレプタル (Trileptal) 、ケプラ (Keppra) 、ゾネグラン (Zonegran) 、プレギャバリン (Pregabalin) 、ハーコセライド (Harkoseride) 、カルバマゼピン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドール）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、ギャバペニンMR剤）、 α 2受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、抗不安薬（例、ベンゾチアゼピン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）なども本発明の化合物と併用することができる。

【0349】

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1) 本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

【0350】

以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

【0351】

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準すればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

【0352】

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

【0353】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または(および)上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等とした後に、経口的又は非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

【0354】

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体と同様のものがあげられる。また、更に必要に応じ、前記した本発明の医薬の製造に用いられてもよい防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、潤滑剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

【0355】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0356】

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

【0357】

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

【0358】

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

【0359】

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

【0360】

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

【0361】

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグロミン等）、溶解補助剤（例、プロピレン glycol、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレン glycolなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【0362】

また、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができます。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

【0363】

さらに、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を、油性基剤、水性基剤または水性ゲル基剤と混合することにより、油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができます。上記油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテブゾル類（ダイナマイトイノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトイノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0364】

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。該徐放性マイクロカプセル剤は、自体公知の方法、例えば、下記〔2〕に示す方法にしたがって製造される。

【0365】

本発明の化合物は、固体製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

【0366】

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができます。

【0367】

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

【0368】

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

【0369】

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

【0370】

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～5.0w/v%、好ましくは3～2.0w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～5.0w/v%、好ましくは3～2.0w/v%が好ましい。

【0371】

また、本注射剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴル等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

【0372】

注射剤は、pH調節剤の添加により、pH2～12好ましくはpH2.5～8.0に調整するのがよい。

【0373】

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

【0374】

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高压加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

【0375】

注射用水溶液は、例えば100～121℃の条件で5～30分高压加熱滅菌するのがよい。

【0376】

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口

投与用徐放性製剤が好ましい。

【0377】

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート/シンナモエチルメタクリレート/アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ(メタクリル酸アンヒドリド)、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO(アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体)、オイドラギットNE-30D(メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体)などのオイドラギット類(ローム・ファーマ社)などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油(例、ラブリーワックス(フロイント産業)など)などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0378】

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

【0379】

このような酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー(Carbomer)934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル(polycarbophil)、カルシウムポリカーボフィル(carcium polycarbophil)(前記はいずれもBFグッドリッチ社製)、ハイビスワロー103、104、105、304(いずれも和光純薬(株)製)などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

【0380】

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

【0381】

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【0382】

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%(w/w)、好ましくは約35ないし約80%(w/w)、さらに好ましくは約40ないし75%(w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%(w/w)、好ましくは約3ないし約15%(w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50%(w/w)以下、好ましくは約5~約40%(w/w)、さらに好ましくは約5~約35%(w/w)である。ここで上記%(w/w)は被膜剤液から溶媒(例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等)を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

【0383】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

I. 薬剤を含む核の調製。

【0384】

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

【0385】

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000μm、さらに好ましくは約500ないし約1,400μmである。

【0386】

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

【0387】

核の薬物含量は、約0.5ないし約9.5% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約8.0% (w/w)、さらに好ましくは約3.0ないし約7.0% (w/w) である。

【0388】

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスタークなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスタークが好ましい。

【0389】

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、フルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

【0390】

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などの混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100μmないし約1,500μmであるものが好ましい。

【0391】

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

【0392】

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えれば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

【0393】

II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

【0394】

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

【0395】

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

【0396】

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w)である。

【0397】

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独あるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

【0398】

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

【0399】

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帶電防止剤を混合してもよい。

【0400】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。速放性製剤としては、経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

【0401】

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスター、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュウ糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスター、およびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

【0402】

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好

ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

【0403】

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、E C G-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスボビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスター（松谷化学（株））、カルボキシメチルスター（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 α 化デンプン（旭化成（株）製、P C S）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせて使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

【0404】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タル系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿润剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

【0405】

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

【0406】

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畠鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

【0407】

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

[3] 舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

【0408】

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

【0409】

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、ゲアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボファイル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

【0410】

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るために、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

【0411】

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボファイル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

【0412】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリヤーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適

当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

【0413】

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

【0414】

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(psyllium)種子蛋白などの動物性蛋白類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ゲーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチニアラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

【0415】

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

【0416】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有していくよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラード社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびこれらを組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルفينが含まれる。

【0417】

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間に(水に)本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤(上記、舌下錠、バッカルなど)や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

【0418】

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量

%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

【0419】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、糖尿病患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約500mg/kgを、なかでも約1.5～約300mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

【0420】

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

【0421】

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明の化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

【0422】

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001～2000mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物約0.005～100mg/kgを1日量として経口投与する。

【0423】

本発明で用いられるG蛋白質共役型レセプター蛋白質（以下、14273受容体と略記する場合がある）は、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するレセプター蛋白質である。

【0424】

14273受容体は、例えば、ヒトや哺乳動物（例えば、モルモット、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど）のあらゆる細胞（例えば、脾細胞、神経細胞、グリア細胞、脾臓 β 細胞、脾臓ランゲルハンス島、骨髄細胞、メサンギウム細胞、ランゲルハンス細胞、表皮細胞、上皮細胞、内皮細胞、纖維芽細胞、纖維細胞、筋細胞、脂肪細胞、免疫細胞（例、マクロファージ、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球）、巨核球、滑膜細胞、軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、乳腺細胞、肝細胞もしくは間質細胞、またはこれら細胞の前駆細胞、幹細胞もしくはガン細胞など）や血球系の細胞、またはそれらの細胞が存在するあらゆる組織、例えば、脳、脳の各部位（例、嗅球、扁頭核、大脳基底球、海馬、視床、視床下部、視床下核、大脳皮質、延髓、小脳、後頭葉、前頭葉、側頭葉、被殼、尾状核、脳染、黒質）、脊髄、下垂体、胃、脾臓、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髄、副腎、皮膚、

筋肉、肺、消化管（例、大腸、小腸）、血管、心臓、胸腺、脾臓、顎下腺、末梢血、末梢血球、前立腺、睾丸、精巣、卵巢、胎盤、子宮、骨、関節、骨格筋などに由来する蛋白質であってもよく、また合成蛋白質であってもよい。特に、14273受容体は下垂体や脂肪組織に高発現している。

【0425】

配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、例えば、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列と約85%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

【0426】

本発明の配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有する蛋白質としては、例えば、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有し、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列からなる蛋白質と実質的に同質の活性を有する蛋白質などが好ましい。

【0427】

アミノ酸配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件（期待値=10；ギャップを許す；マトリクス=BLOSUM62；フィルタリング=OFF）にて計算することができる。

【0428】

実質的に同質の活性としては、例えば、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などが挙げられる。実質的に同質とは、それらの活性が性質的に同質であることを示す。したがって、リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性が同等（例、約0.01～100倍、好ましくは約0.5～20倍、より好ましくは約0.5～2倍）であることが好ましいが、これらの活性の程度や蛋白質の分子量などの量的要素は異なっていてもよい。

【0429】

リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性の測定は、自体公知の方法に準じて行なうことができるが、例えば、後に記載するスクリーニング方法に従って測定することができます。

【0430】

また、14273受容体としては、a) 配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～30個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、b) 配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列に1または2個以上（好ましくは、1～30個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、c) 配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～30個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、またはd) それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有する蛋白質なども用いられる。

【0431】

本明細書において14273受容体は、ペプチド標記の慣例に従って、左端がN末端（アミノ末端）、右端がC末端（カルボキシル末端）である。配列番号：2で表わされるアミノ酸配列を含有する14273受容体をはじめとする14273受容体は、C末端がカルボキシル基（-COOH）、カルボキシレート（-COO⁻）、アミド（-CONH₂）またはエステル（-COOR）の何れであってもよい。

【0432】

ここでエステルにおけるRとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルもしくはn-ブチルなどのC₁-6アルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃-8シクロアルキル基、例えば、フェニル、α-ナフチルなどのC₆-12アリール基、例えば、ベンジル、フェネチルなどのフェニル-C₁-2アルキル基もしくはα-ナフチルメチルなどのα-ナフチル-C₁-2アルキル基などのC₇-14アラルキル基のほか、経口用エステルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などが用いられる。

【0433】

14273受容体がC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも14273受容体に含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。

【0434】

さらに、14273受容体には、上記した蛋白質において、N末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC₂-6アルカノイル基などのC₁-6アシル基など）で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したグルタミル基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば、-OH、-SH、アミノ基、イミダゾール基、インドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC₂-6アルカノイル基などのC₁-6アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖蛋白質などの複合蛋白質なども含まれる。

【0435】

14273受容体の具体例としては、例えば、配列番号：1で表わされるアミノ酸配列からなるヒト由来の14273受容体、配列番号：3で表わされるアミノ酸配列からなるマウス由来の14273受容体（WO2002/67868号、公開配列データベース：ACCESSION' XP_061208、XP_129252）、配列番号：8で表わされるアミノ酸配列からなるラット由来の14273受容体などが用いられる。配列番号：8で表わされるアミノ酸配列からなるラット由来の14273受容体は新規な蛋白質である。

【0436】

14273受容体の部分ペプチド（以下、単に部分ペプチドと略記する場合がある）としては、上記した14273受容体の部分アミノ酸配列を有するペプチドであれば何れのものであってもよいが、例えば、14273受容体の蛋白質分子のうち、細胞膜の外に露出している部位であって、14273受容体と実質的に同質のレセプター結合活性を有するものなどが用いられる。

【0437】

具体的には、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列を有する14273受容体の部分ペプチドとしては、疎水性プロット解析において細胞外領域（親水性（Hydrophilic）部位）であると分析された部分を含むペプチドである。また、疎水性（Hydrophobic）部位を一部に含むペプチドも同様に用いることができる。個々のドメインを個別に含むペプチドも用い得るが、複数のドメインを同時に含む部分のペプチドでも良い。

【0438】

本発明の部分ペプチドのアミノ酸の数は、上記した本発明のレセプター蛋白質の構成アミノ酸配列のうち少なくとも20個以上、好ましくは50個以上、より好ましくは100個以上のアミノ酸配列を有するペプチドなどが好ましい。

【0439】

実質的に同一のアミノ酸配列とは、これらアミノ酸配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列を示す。

【0440】

アミノ酸配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件（期待値=10；ギャップを許す；マトリクス=BLOSUM62；フィルタリング=OFF）にて計算することができる。

【0441】

ここで、「実質的に同質のレセプター活性」とは、上記と同意義を示す。「実質的に同質のレセプター活性」の測定は上記と同様に行なうことができる。

【0442】

また、本発明の部分ペプチドは、上記アミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が欠失し、または、そのアミノ酸配列に1または2個以上（好ましくは、1～20個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が付加し、または、そのアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、より好ましくは数個、さらに好ましくは1～5個程度）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されていてもよい。

【0443】

また、本発明の部分ペプチドはC末端がカルボキシル基（-COOH）、カルボキシレート（-COO⁻）、アミド（-CONH₂）またはエステル（-COOR）の何れであってもよい。本発明の部分ペプチドがC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明の部分ペプチドに含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。

【0444】

さらに、本発明の部分ペプチドには、上記した14273受容体と同様に、N末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したG1nがピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基が適当な保護基で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

【0445】

14273受容体またはその部分ペプチドの塩としては、酸または塩基との生理学的に許容される塩が挙げられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔴酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

【0446】

14273受容体またはその塩は、上記したヒトや哺乳動物の細胞または組織から自体公知のレセプター蛋白質の精製方法によって製造することもできるし、後に記載する14273受容体をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。また、後に記載する蛋白質合成法またはこれに準じて製造することもできる。

【0447】

ヒトや哺乳動物の組織または細胞から製造する場合、ヒトや哺乳動物の組織または細胞をホモジナイズした後、酸などで抽出を行ない、該抽出液を逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせることにより精製単離することができる。

【0448】

14273受容体もしくはその部分ペプチドまたはその塩またはそのアミド体の合成には、通常市販の蛋白質合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては、例えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、ベンズヒドリルアミン樹脂、アミノメチ

ル樹脂、4-ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂、4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂、PAM樹脂、4-ヒドロキシメチルメチルフェニルアセトアミドメチル樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニルヒドロキシメチル)フェノキシ樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-Fmocアミノエチル)フェノキシ樹脂などを挙げることができる。このような樹脂を用い、 α -アミノ基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とする蛋白質の配列通りに、自体公知の各種縮合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂から蛋白質を切り出すと同時に各種保護基を除去し、さらに高希釈溶液中で分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的の蛋白質またはそのアミド体を取得する。

【0449】

上記した保護アミノ酸の縮合に関しては、蛋白質合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイミド類としては、DC C, N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロリル)カルボジイミドなどが用いられる。これらによる活性化にはラセミ化抑制添加剤(例えば、HOBT、HOOBt)とともに保護アミノ酸を直接樹脂に添加するか、または、対称酸無水物またはHOBTエステルあるいはHOOBtエステルとしてあらかじめ保護アミノ酸の活性化を行なった後に樹脂に添加することができる。

【0450】

保護アミノ酸の活性化や樹脂との縮合に用いられる溶媒としては、蛋白質縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応温度は蛋白質結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約-20~50℃の範囲から適宜選択される。活性化されたアミノ酸誘導体は通常1.5~4倍過剰で用いられる。ニンヒドリン反応を用いたテストの結果、縮合が不十分な場合には保護基の脱離を行うことなく縮合反応を繰り返すことにより十分な縮合を行なうことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールを用いて未反応アミノ酸をアセチル化することができる。

【0451】

原料のアミノ基の保護基としては、例えば、Z、Boc、ターシャリーペンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、C1-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイド、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが用いられる。

【0452】

カルボキシル基は、例えば、アルキルエステル化(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ターシャリーブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2-アダマンチルなどの直鎖状、分枝状もしくは環状アルキルエステル化)、アラルキルエステル化(例えば、ベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-クロロベンジルエステル、ベンズヒドリルエステル化)、フェナシルエステル化、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド化、ターシャリーブトキシカルボニルヒドラジド化、トリチルヒドラジド化などによって保護することができる。

【0453】

セリンの水酸基は、例えば、エステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えば、アセチル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基

などの炭酸から誘導される基などが用いられる。また、エーテル化に適する基としては、例えば、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチル基などである。

【0454】

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、Bz1、Clz-Bz1、2-ニトロベンジル、Br-Z、ターシャリープチルなどが用いられる。

【0455】

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、例えば、Tos、4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、DNP、ベンジルオキシメチル、Bum、Boc、Trt、Fmoc などが用いられる。

【0456】

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば、対応する酸無水物、アジド、活性エステル [アルコール (例えば、ペンタクロロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフタルイミド、HOBt)とのエステル] などが用いられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば、対応するリン酸アミドが用いられる。

【0457】

保護基の除去 (脱離) 方法としては、例えば、Pd-黒あるいはPd-炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども用いられる。上記酸処理による脱離反応は、一般に約-20~40℃の温度で行なわれるが、酸処理においては、例えば、アニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1, 4-ブタンジチオール、1, 2-エタンジチオールなどのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2, 4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1, 2-エタンジチオール、1, 4-ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム溶液、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

【0458】

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護ならびに保護基、およびその保護基の脱離、反応に関する官能基の活性化などは公知の基または公知の手段から適宜選択しうる。

【0459】

蛋白質のアミド体を得る別の方法としては、例えば、まず、カルボキシ末端アミノ酸のα-カルボキシル基をアミド化して保護した後、アミノ基側にペプチド (蛋白質) 鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のN末端のα-アミノ基の保護基のみを除いた蛋白質とC末端のカルボキシル基の保護基のみを除去した蛋白質とを製造し、この両蛋白質を上記したような混合溶媒中で縮合させる。縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護蛋白質を精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の粗蛋白質を得ることができる。この粗蛋白質は既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望の蛋白質のアミド体を得ることができる。

【0460】

蛋白質のエステル体を得るには、例えば、カルボキシ末端アミノ酸のα-カルボキシル基を所望のアルコール類と縮合してアミノ酸エステルとした後、蛋白質のアミド体と同様にして、所望の蛋白質のエステル体を得ることができる。

【0461】

14273受容体の部分ペプチドまたはその塩は、自体公知のペプチドの合成法に従って、あるいは14273受容体を適當なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによ

っても良い。すなわち、14273受容体を構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離としては、例えば、以下のa)～e)に記載された方法が挙げられる。

【0462】

- a) M. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチド シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)
- b) SchroederおよびLuebke、ザ ペプチド(The Peptide), Academic Press, New York (1965年)
- c) 泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1975年)
- d) 矢島治明 および 榊原俊平、生化学実験講座 1、蛋白質の化学IV、205、(1977年)
- e) 矢島治明監修、統医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店

また、反応後は通常の精製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明の部分ペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られる部分ペプチドが遊離体である場合は、公知の方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法によって遊離体に変換することができる。

【0463】

14273受容体をコードするポリヌクレオチドとしては、上記した14273受容体をコードする塩基配列 (DNAまたはRNA、好ましくはDNA) を含有するものであればいかなるものであってもよい。該ポリヌクレオチドとしては、14273受容体をコードするDNA、mRNA等のRNAであり、二本鎖であっても、一本鎖であってもよい。二本鎖の場合は、二本鎖DNA、二本鎖RNAまたはDNA:RNAのハイブリッドでもよい。一本鎖の場合は、センス鎖 (すなわち、コード鎖) であっても、アンチセンス鎖 (すなわち、非コード鎖) であってもよい。

【0464】

14273受容体をコードするポリヌクレオチドを用いて、例えば、公知の実験医学増刊「新PCRとその応用」15(7)、1997記載の方法またはそれに準じた方法により、14273受容体のmRNAを定量することができる。

【0465】

14273受容体をコードするDNAとしては、ゲノムDNA、ゲノムDNAライプラリー、上記した細胞・組織由来のcDNA、上記した細胞・組織由来のcDNAライプラリー、合成DNAのいずれでもよい。ライプラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりtotal RNAまたはmRNA画分を調製したものを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (以下、RT-PCR法と略称する) によって增幅することもできる。

【0466】

具体的には、14273受容体をコードするDNAとしては、例えば、配列番号：2、配列番号：4または配列番号：9で表わされる塩基配列を含有するDNA、または配列番号：2、配列番号：4または配列番号：9で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列からなる14273受容体と実質的に同質の活性（例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など）を有するレセプター蛋白質をコードするDNAであれば何れのものでもよい。

【0467】

配列番号：2、配列番号：4または配列番号：9で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号：2、配列番号：4または配列番号：9で表わされる塩基配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

【0468】

塩基配列の相同性は、相同性計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件（期待値=10；ギャップを許す；ファイルタリング=ON；マッチスコア=1；ミスマッチスコア=-3）にて計算することができる。

【0469】

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジェントな条件に従って行なうことができる。

【0470】

該ハイストリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約19～40mM、好ましくは約19～20mMで、温度が約50～70℃、好ましくは約60～65℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約19mMで温度が約65℃の場合が最も好ましい。

【0471】

より具体的には、配列番号：1で表わされるアミノ酸配列からなるヒト由来14273受容体をコードするDNAとしては、配列番号：2で表わされる塩基配列からなるDNAなどが用いられる。

【0472】

配列番号：3で表わされるアミノ酸配列からなるマウス由来14273受容体をコードするDNAとしては、配列番号：4で表わされる塩基配列からなるDNAなどが用いられる。

【0473】

配列番号：8で表わされるアミノ酸配列からなるラット由来14273受容体をコードするDNAとしては、配列番号：9で表わされる塩基配列からなるDNAなどが用いられる。

【0474】

本発明の部分ペプチドをコードするポリヌクレオチドとしては、上記した本発明の部分ペプチドをコードする塩基配列 (DNAまたはRNA、好ましくはDNA) を含有するものであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した細胞・組織由来のcDNA、上記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりmRNA画分を調製したものを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (以下、RT-PCR法と略称する) によって増幅することもできる。

【0475】

具体的には、本発明の部分ペプチドをコードするDNAとしては、例えば、(1)配列番号：2、配列番号：4または配列番号：9で表わされる塩基配列を有するDNAの部分塩基配列を有するDNA、または(2)配列番号：2、配列番号：4または配列番号：9で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされるアミノ酸配列からなる14273受容体と実質的に同質の活性 (例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など) を有するレセプター蛋白質をコードするDNAの部分塩基配列を有するDNAなどが用いられる。

【0476】

配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号：1、配列番号：3または配列番号：8で表

わされる塩基配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同意を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

【0477】

塩基配列の相同意は、相同意計算アルゴリズムNCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool) を用い、以下の条件(期待値=10; ギャップを許す; フィルタリング=ON; マッチスコア=1; ミスマッチスコア=-3)にて計算することができる。

【0478】

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジエントな条件に従って行なうことができる。

【0479】

該ハイストリンジエントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約19~40mM、好ましくは約19~20mMで、温度が約50~70℃、好ましくは約60~65℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約19mMで温度が約65℃の場合が最も好ましい。

【0480】

14273受容体またはその部分ペプチド(以下、包括的に14273受容体と略記する場合がある)を完全にコードするDNAのクローニングの手段としては、14273受容体の部分塩基配列を有する合成DNAプライマーを用いてPCR法によって増幅するか、または適当なベクターに組み込んだDNAを14273受容体の一部あるいは全領域をコードするDNA断片もしくは合成DNAを用いて標識したものとのハイブリダイゼーションによって選別することができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。

【0481】

DNAの塩基配列の変換は、PCRや公知のキット、例えば、MutantTM-super Express Km(宝酒造(株))、MutantTM-K(宝酒造(株))などを用いて、ODA-LA PCR法、Gapped duplex法、Kunkel法などの自体公知の方法あるいはそれらに準じる方法に従って行なうことができる。

【0482】

クローン化された14273受容体をコードするDNAは目的によりそのまま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用することができる。該DNAはその5'末端側に翻訳開始コドンとしてのATGを有し、また3'末端側には翻訳終止コドンとしてのTAA、TGAまたはTAGを有していてもよい。これらの翻訳開始コドンや翻訳終止コドンは、適当な合成DNAアダプターを用いて付加することもできる。

【0483】

14273受容体の発現ベクターは、例えば、(イ) 14273受容体をコードするDNAから目的とするDNA断片を切り出し、(ロ) 該DNA断片を適当な発現ベクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造することができる。

【0484】

ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド(例、pBR322、pBR325、pUC12、pUC13)、枯草菌由来のプラスミド(例、pUB110、pTP5、pC194)、酵母由来プラスミド(例、pSH19、pSH15)、λファージなどのバクテリオファージ、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルスなどの動物ウイルス

ルスなどの他、pA1-11、pXT1、pRc/CMV、pRc/RSV、pcDNA I/Neoなどが用いられる。

【0485】

本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる宿主に対応して適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。例えば、動物細胞を宿主として用いる場合は、SR α プロモーター、SV40プロモーター、LTRプロモーター、CMVプロモーター、HSV-TKプロモーターなどが挙げられる。

【0486】

これらのうち、CMVプロモーター、SR α プロモーターなどを用いるのが好ましい。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、trpプロモーター、lacプロモーター、recAプロモーター、 λ PLプロモーター、lppプロモーターなどが、宿主がバチルス属菌である場合は、SPO1プロモーター、SPO2プロモーター、penPプロモーターなど、宿主が酵母である場合は、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、P10プロモーターなどが好ましい。

【0487】

発現ベクターには、以上その他に、所望によりエンハンサー、スプライシングシグナル、ポリア付加シグナル、選択マーカー、SV40複製オリジン（以下、SV40oriと略称する場合がある）などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素（以下、dhfrと略称する場合がある）遺伝子〔メソトレキセート(MTX)耐性〕、アンピシリン耐性遺伝子（以下、Amp r と略称する場合がある）、ネオマイシン耐性遺伝子（以下、Neo r と略称する場合がある、G418耐性）等が挙げられる。特に、CHO(dhfr $^{-}$)細胞を用いてdhfr遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、目的遺伝子をチミジンを含まない培地によっても選択できる。

【0488】

また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、本発明のレセプター蛋白質のN端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、PhoA・シグナル配列、OmpA・シグナル配列などが、宿主がバチルス属菌である場合は、 α -アミラーゼ・シグナル配列、サブチリシン・シグナル配列などが、宿主が酵母である場合は、MF α ・シグナル配列、SUC2・シグナル配列など、宿主が動物細胞である場合には、インシュリン・シグナル配列、 α -インターフェロン・シグナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。

【0489】

このようにして構築された14273受容体をコードするDNAを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。

【0490】

宿主としては、例えば、エシェリヒア属菌、バチルス属菌、酵母、昆虫細胞、昆虫、動物細胞などが用いられる。

【0491】

エシェリヒア属菌の具体例としては、エシェリヒア・コリ (Escherichia coli) K12・DH1 [プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユースエー (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.) , 60卷, 160 (1968)] , JM103 [ヌクイレック・アシックス・リサーチ (Nucleic Acids Research) , 9卷, 309 (1981)] , JA221 [ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー (Journal of Molecular Biology) , 120卷, 517 (1978)] , HB101 [ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー, 41卷, 459 (1969)] , C600 [ジェネティックス (Genetics) , 39卷, 440 (1954)] などが用いられる。

【0492】

バチルス属菌としては、例えば、バチルス・ズブチルス (Bacillus subtilis) M11

14 [ジーン, 24巻, 255(1983)], 207-21 [ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (Journal of Biochemistry), 95巻, 87(1984)] などが用いられる。

【0493】

酵母としては、例えば、サッカロマイセス セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) AH22, AH22R⁻, NA87-11A, DKD-5D, 20B-12、シゾサッカロマイセス ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*) NCYC1913, NCYC2036、ピキア パストリス (*Pichia pastoris*) などが用いられる。

【0494】

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスがAcNPVの場合は、夜盗蛾の幼虫由来株化細胞 (*Spodoptera frugiperda* cell; Sf細胞)、*Trichoplusia ni*の中腸由来のMG1細胞、*Trichoplusia ni*の卵由来のHigh Five™細胞、*Mamestra brassicae*由来の細胞または*Estigmena acrea*由来の細胞などが用いられる。ウイルスがBmNPVの場合は、蚕由来株化細胞 (*Bombyx mori* N; BmN細胞) などが用いられる。該Sf細胞としては、例えば、Sf9細胞 (ATCC CRL1711)、Sf21細胞 (以上、Vaughn, J.L.ら、イン・ヴィボ (In Vivo), 13, 213-217, (1977)) などが用いられる。

【0495】

昆虫としては、例えば、カイコの幼虫などが用いられる [前田ら、ネイチャー (Nature), 315巻, 592(1985)]。

【0496】

動物細胞としては、例えば、サル細胞COS-7, Vero, チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO細胞と略記)、dhfr遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO(dhfr⁻)細胞と略記)、マウスL細胞、マウスA_tT-20、マウスミエローマ細胞、ラットGH3、ヒトFL細胞、ヒトHEK293細胞などが用いられる。

【0497】

エシェリヒア属菌を形質転換するには、例えば、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユースエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 69巻, 2110 (1972) やジーン (Gene), 17巻, 107 (1982) などに記載の方法に従って行なうことができる。

【0498】

バチルス属菌を形質転換するには、例えば、モレキュラー・アンド・ジェネラル・ジェネティックス (Molecular & General Genetics), 168巻, 111 (1979) などに記載の方法に従って行なうことができる。

【0499】

酵母を形質転換するには、例えば、メッソズ・イン・エンザイモロジー (Methods in Enzymology), 194巻, 182-187 (1991)、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユースエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 75巻, 1929 (1978) などに記載の方法に従って行なうことができる。

【0500】

昆虫細胞または昆虫を形質転換するには、例えば、バイオ/テクノロジー (Bio/Technology), 6, 47-55 (1988) などに記載の方法に従って行なうことができる。

【0501】

動物細胞を形質転換するには、例えば、細胞工学別冊8新細胞工学実験プロトコール. 263-267 (1995) (秀潤社発行)、ウイロロジー (Virology), 52巻, 456 (1973) に記載の方法に従って行なうことができる。

【0502】

このようにして、14273受容体をコードするDNAを含有する発現ベクターで形質転換された形質転換体が得られる。

【0503】

宿主がエシェリヒア属菌、バチルス属菌である形質転換体を培養する際、培養に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には該形質転換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物その他が含有せしめられる。炭素源としては、例えば、グルコース、デキストリン、可溶性澱粉、ショ糖など、窒素源としては、例えば、アンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスチーブ・リカーや、ペプトン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、バレイショ抽出液などの無機または有機物質、無機物としては、例えば、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化マグネシウムなどが挙げられる。また、酵母エキス、ビタミン類、生長促進因子などを添加してもよい。培地のpHは約5～8が望ましい。

【0504】

エシェリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えば、グルコース、カザミノ酸を含むM9培地〔ミラー(Miller)、ジャーナル・オブ・エクスペリメンツ・イン・モレキュラー・ジェネティックス(Journal of Experiments in Molecular Genetics), 431-433, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1972〕が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば、3β-インドリル アクリル酸のような薬剤を加えることができる。

【0505】

宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約15～43℃で約3～24時間行ない、必要により、通気や攪拌を加えることもできる。

【0506】

宿主がバチルス属菌の場合、培養は通常約30～40℃で約6～24時間行ない、必要により通気や攪拌を加えることもできる。

【0507】

宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、バークホールダー(Burkholder)最小培地[Bostian, K. L.ら、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユースエー(Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 77卷, 4505(1980)]や0.5%カザミノ酸を含有するSD培地[Bitter, G. A.ら、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユースエー(Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 81卷, 5330(1984)]が挙げられる。培地のpHは約5～8に調整するのが好ましい。培養は通常約20～35℃で約24～72時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

【0508】

宿主が昆虫細胞または昆虫である形質転換体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium(Grace, T.C.C., ネイチャー(Nature), 195, 788(1962))に非動化した10%ウシ血清等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地のpHは約6.2～6.4に調整するのが好ましい。培養は通常約27℃で約3～5日間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

【0509】

宿主が動物細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、例えは、約5～20%の胎児牛血清を含むMEM培地〔サイエンス(Science), 122卷, 501(1952)〕、D MEM培地〔バイロロジー(Virology), 8卷, 396(1959)〕、RPMI 1640培地〔ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・メディカル・アソシエーション(The Journal of the American Medical Association), 199卷, 519(1967)〕、199培地〔プロシージング・オブ・ザ・ソサイエティ・フォー・ザ・バイオロジカル・メディシン(Proceeding of the Society for the Biological Medicine), 73卷, 1(1950)〕などが用いられる。pHは約6～8であるのが好ましい。培養は通常約30～40℃で約15～60時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

【0510】

以上のようにして、形質転換体の細胞内、細胞膜または細胞外に14273受容体を生成せしめることができる。

【0511】

上記培養物から14273受容体を分離精製するには、例えば、下記の方法により行なうことができる。

【0512】

14273受容体を培養菌体あるいは細胞から抽出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リゾチームおよび／または凍結融解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分離やろ過により14273受容体の粗抽出液を得る方法などが適宜用いられる。緩衝液の中に尿素や塩酸ゲアニジンなどの蛋白質変性剤や、トリトンX-100^{T M}などの界面活性剤が含まれていてもよい。培養液中に14273受容体が分泌される場合には、培養終了後、それ自体公知の方法で菌体あるいは細胞と上清とを分離し、上清を集めること。

【0513】

このようにして得られた培養上清、あるいは抽出液中に含まれる14273受容体の精製は、自体公知の分離・精製法を適切に組み合わせて行なうことができる。これらの公知の分離、精製法としては、塩析や溶媒沈澱法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、およびSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの荷電の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的新和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動法などの等電点の差を利用する方法などが用いられる。

【0514】

かくして得られる14273受容体が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

【0515】

なお、組換え体が産生する14273受容体を、精製前または精製後に適当な蛋白質修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。蛋白質修飾酵素としては、例えは、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

【0516】

かくして生成する14273受容体の活性は、標識したリガンドとの結合実験および特異抗体を用いたエンザイムイムノアッセイなどにより測定することができる。

【0517】

以下に、14273受容体とその生理的リガンドである脂肪酸またはその塩との結合性を変化させる化合物（即ち、14273受容体に対する他のリガンド、14273受容体アゴニストまたは14273受容体アンタゴニストなど）のスクリーニング方法について詳述する。

【0518】

14273受容体のリガンドの1つは脂肪酸またはその塩である。脂肪酸としては、オレイン酸(oleic acid)、パルミトレイン酸(Palmitoleic acid)、リノール酸(linoleic acid)、 γ -リノレン酸(γ -linolenic acid)、アラキドン酸(arachidonic acid)、ドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid, DHA)などが用いられ、なかでもパルミトレイン酸(Palmitoleic acid)、リノール酸(linoleic acid)、 γ -リノレン酸(γ -linolenic acid)などが好ましい。

【0519】

脂肪酸の塩としては、酸（例、無機酸、有機酸など）や塩基（例、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；カルシウムなどのアルカリ土類金属）などとの塩が用いられ、とり

わけ塩基が好ましい。

【0520】

以下、脂肪酸またはその塩を単に「脂肪酸」と略記する。

【0521】

上述のように、本発明の化合物は14273受容体作動活性を有するので、14273受容体（組換えまたは内因性14273受容体を発現した細胞やその細胞膜画分などを含む）と、本発明の化合物をサロゲート（surrogate）リガンドとして用いた結合アッセイ系を用いることによって、試験化合物の中から14273受容体リガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを効率よくスクリーニングすることができる。

【0522】

14273受容体リガンドおよびアゴニストは、14273受容体に結合して細胞刺激活性を示す生理的および非生理的な化合物である（以下、包括して「14273受容体アゴニスト」という）。

【0523】

細胞刺激活性としては、例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内Ca²⁺遊離、細胞内cAMP生成、細胞内cGMP生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内蛋白質（例、MAPキナーゼ）のリン酸化または活性化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制活性などが挙げられるが、なかでも細胞内Ca²⁺濃度上昇活性、細胞内cAMP生成抑制活性、MAPキナーゼのリン酸化または活性化、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制活性などが好ましい。

【0524】

14273受容体アンタゴニストは、14273受容体に結合するが、該細胞刺激活性を示さないか、あるいは該細胞刺激活性とは逆の作用（逆作動活性）を示す化合物である。すなわち、本明細書において「14273受容体アンタゴニスト」は、いわゆるニュートラルアンタゴニストだけでなくインバースアゴニストをも包含する概念として使用される。

【0525】

また、本発明のスクリーニング方法を用いることにより、脂肪酸と14273受容体との結合力を増強する化合物、または脂肪酸と14273受容体との結合力を減少させる化合物などもスクリーニングすることができる。

【0526】

すなわち、本発明は、(i) 14273受容体と本発明の化合物とを接触させた場合と(ii) 14273受容体と本発明の化合物および試験化合物とを接触させた場合との比較を行なうことを特徴とする脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

【0527】

本発明のスクリーニング方法においては、(i)と(ii)の場合における、例えば、14273受容体に対する脂肪酸の結合量、細胞刺激活性などを測定して、比較することを特徴とする。

【0528】

細胞刺激活性としては、例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内Ca²⁺遊離、細胞内cAMP生成、細胞内cGMP生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内蛋白質（例、MAPキナーゼ）のリン酸化または活性化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制活性などが挙げられるが、なかでも細胞内Ca²⁺濃度上昇活性、細胞内cAMP生成抑制活性、MAPキナーゼのリン酸化または活性化、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制活性などが好ましい。

【0529】

より具体的には、本発明は、

a) 標識した本発明の化合物を、14273受容体に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物を14273受容体に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の14273受容体に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、

b) 標識した本発明の化合物を、14273受容体を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物を14273受容体を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の該細胞または該膜画分に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、

c) 標識した本発明の化合物を、本発明のDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した14273受容体に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物を本発明のDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した14273受容体に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の14273受容体に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、

d) 14273受容体を活性化する化合物（例えば、本発明の化合物など）を14273受容体を含有する細胞（例、CHO細胞、A_tT-20細胞）に接触させた場合と、14273受容体を活性化する化合物および試験化合物を14273受容体を含有する細胞に接触させた場合における、14273受容体を介した細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とするリガンドと14273受容体との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、および

e) 14273受容体を活性化する化合物（例えば、本発明の化合物など）を本発明のDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した14273受容体に接触させた場合と、14273受容体を活性化する化合物および試験化合物を本発明のDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した14273受容体に接触させた場合における、レセプターを介する細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とする脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

【0530】

本発明の化合物は、天然リガンドである脂肪酸に比べて標識が容易であるため、スクリーニングに適している。

【0531】

本発明のスクリーニング方法の具体的な説明を以下にする。

【0532】

まず、本発明のスクリーニング方法に用いる14273受容体としては、上記した14273受容体を含有するものであれば何れのものであってもよいが、14273受容体を含有する哺乳動物の臓器の細胞膜画分が好適である。しかし、特にヒト由来の臓器は入手が極めて困難なことから、スクリーニングに用いられるものとしては、組換え体を用いて大量発現させたヒト由来の14273受容体などが適している。

【0533】

14273受容体を製造するには、上記の方法が用いられるが、本発明のDNAを哺乳細胞や昆虫細胞で発現することにより行なうことが好ましい。目的とする蛋白質部分をコードするDNA断片には相補DNAが用いられるが、必ずしもこれに制約されるものではない。例えば、遺伝子断片や合成DNAを用いてもよい。14273受容体をコードするDNA断片を宿主動物細胞に導入し、それらを効率よく発現させるためには、該DNA断片を昆虫を宿主とするバキュロウイルスに属する核多角体病ウイルス（nuclear polyhedrosis virus；NPV）のポリヘドリンプロモーター、SV40由来のプロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、ヒトヒートショックプロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、SR α プロモーターなどの下流に組み込む

のが好ましい。発現したレセプターの量と質の検査はそれ自体公知の方法で行なうことができる。例えば、文献 [Nambi, P. ら、ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.) , 267巻, 19555~19559頁, 1992年] に記載の方法に従って行なうことができる。

【0534】

したがって、本発明のスクリーニング方法において、14273受容体を含有するものとしては、それ自体公知の方法に従って精製した14273受容体であってもよいし、14273受容体を含有する細胞を用いてもよく、また14273受容体を含有する細胞の膜画分を用いてもよい。

【0535】

本発明のスクリーニング方法において、14273受容体を含有する細胞を用いる場合、該細胞をグルタルアルデヒド、ホルマリンなどで固定化してもよい。固定化方法はそれ自体公知の方法に従って行なうことができる。

【0536】

14273受容体を含有する細胞としては、14273受容体を発現した宿主細胞をいうが、該宿主細胞としては、大腸菌、枯草菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞などが好ましい。

【0537】

細胞膜画分としては、細胞を破碎した後、それ自体公知の方法で得られる細胞膜が多く含まれる画分のことをいう。細胞の破碎方法としては、Potter-Elvehjem型ホモジナイザーで細胞を押し潰す方法、ワーリングブレンダーやポリトロン (Kinematica社製) のによる破碎、超音波による破碎、フレンチプレスなどで加圧しながら細胞を細いノズルから噴出させることによる破碎などが挙げられる。細胞膜の分画には、分画遠心分離法や密度勾配遠心分離法などの遠心力による分画法が主として用いられる。例えば、細胞破碎液を低速 (500~3000 rpm) で短時間 (通常、約1~10分) 遠心し、上清をさらに高速 (15000~30000 rpm) で通常30分~2時間遠心し、得られる沈澱を膜画分とする。該膜画分中には、発現した14273受容体と細胞由来のリン脂質や膜蛋白質などの膜成分が多く含まれる。

【0538】

14273受容体を含有する細胞や膜画分中の14273受容体の量は、1細胞当たり $10^3 \sim 10^8$ 分子であるのが好ましく、 $10^5 \sim 10^7$ 分子であるのが好適である。なお、発現量が多いほど膜画分当たりのリガンド結合活性 (比活性) が高くなり、高感度なスクリーニング系の構築が可能になるばかりでなく、同一ロットで大量の試料を測定できるようになる。

【0539】

本発明の化合物と14273受容体との結合性を変化させる化合物をスクリーニングする上記のa) ~ c) を実施するためには、例えば、適当な14273受容体画分と、標識した本発明の化合物が必要である。

【0540】

14273受容体画分としては、天然型の14273受容体画分か、またはそれと同等の活性を有する組換え型14273受容体画分などが望ましい。ここで、同等の活性とは、同等のリガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などを示す。

【0541】

標識した本発明の化合物としては、標識した本発明の化合物、あるいは標識した β -アラニンアナログまたは標識したL-カルノシンなどが用いられる。例えば [3 H]、 [125 I]、 [14 C]、 [35 S] などで標識された本発明の化合物などが用いられる。

【0542】

具体的には、本発明の化合物と14273受容体との結合性を変化させる化合物のスクリーニングを行なうには、まず14273受容体を含有する細胞または細胞の膜画分を、スクリーニングに適したバッファーに懸濁することにより14273受容体標品を調製す

る。バッファーには、pH 4～10（望ましくはpH 6～8）のリン酸バッファー、トリス-塩酸バッファーなどの、本発明の化合物と14273受容体との結合を阻害しないバッファーであればいずれでもよい。また、非特異的結合を低減させる目的で、CHAPS、Tween-80TM（花王アトラス社）、ジギトニン、デオキシコレートなどの界面活性剤をバッファーに加えることもできる。さらに、プロテアーゼによるレセプターやリガンドの分解を抑える目的でPMSF、ロイペプチド、E-64（ペプチド研究所製）、ペプスタチンなどのプロテアーゼ阻害剤を添加することもできる。0.01～10mMの該レセプター溶液に、一定量（5000～5000000cpm）の標識した本発明の化合物を添加し、同時に10⁻⁴M～10⁻¹⁰Mの試験化合物を共存させる。非特異的結合量（NSB）を知るために大過剰の未標識の本発明の化合物を加えた反応チューブも用意する。反応は約0～50℃、望ましくは約4～37℃で、約20分～24時間、望ましくは約30分～3時間行う。反応後、ガラス纖維濾紙等で濾過し、適量の同バッファーで洗浄した後、ガラス纖維濾紙に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターまたはγカウンターで計測する。拮抗する物質がない場合のカウント（B₀）から非特異的結合量（NSB）を引いたカウント（B₀-NSB）を100%とした時、特異的結合量（B-NSB）が、例えば、50%以下になる試験化合物を拮抗阻害能力のある候補物質として選択することができる。

【0543】

本発明の化合物と14273受容体との結合性を変化させる化合物をスクリーニングする上記のd)～e)の方法を実施するためには、例えば、14273受容体を介する細胞刺激活性を公知の方法または市販の測定用キットを用いて測定することができる。

【0544】

具体的には、まず、14273受容体を含有する細胞をマルチウェルプレート等に培養する。スクリーニングを行なうにあたっては前もって新鮮な培地あるいは細胞に毒性を示さない適当なバッファーに交換し、試験化合物などを添加して一定時間インキュベートした後、細胞を抽出あるいは上清液を回収して、生成した産物をそれぞれの方法に従って定量する。細胞刺激活性の指標とする物質（例えば、Ca²⁺、cAMP、アラキドン酸など）の生成が、細胞が含有する分解酵素によって検定困難な場合は、該分解酵素に対する阻害剤を添加してアッセイを行なってもよい。また、cAMP産生抑制などの活性については、フォルスコリンなどで細胞の基礎的産生量を増大させておいた細胞に対する産生抑制作用として検出することができる。

【0545】

細胞刺激活性を測定してスクリーニングを行なうには、適当な14273受容体を発現した細胞が必要である。14273受容体を発現した細胞としては、天然型の14273受容体を有する細胞株、上記の組換え型の14273受容体を発現した細胞株などが望ましい。

【0546】

試験化合物としては、例えば、ペプチド、蛋白質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液などが用いられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

【0547】

試験化合物は塩を形成していてもよく、試験化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えは、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えは、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔥酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

【0548】

また、試験化合物としては、14273受容体の活性部位の原子座標およびリガンド結合ポケットの位置に基づいて、リガンド結合ポケットに結合するように設計された化合物

が好ましく用いられる。14273受容体の活性部位の原子座標およびリガンド結合ポケットの位置の測定は、公知の方法あるいはそれに準じる方法を用いて行うことができる。

【0554】

脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる化合物がアゴニストかアンタゴニストであるかは、上記した14273受容体に対するアゴニストのスクリーニング方法を用いて確認することができる。

【0555】

脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング用キットは、14273受容体、14273受容体を含有する細胞、または14273受容体を含有する細胞の膜画分を含有するものなどである。

【0556】

本発明のスクリーニング用キットの例としては、次のものが挙げられる。

【0557】

1. スクリーニング用試薬

a) 測定用緩衝液および洗浄用緩衝液

Hanks' Balanced Salt Solution (ギブコ社製) に、0.05%のウシ血清アルブミン (シグマ社製) を加えたもの。

【0558】

孔径0.45μmのフィルターで濾過滅菌し、4℃で保存するか、あるいは用時調製しても良い。

【0559】

b) 14273受容体標品

14273受容体を発現させたCHO細胞を、12穴プレートに 5×10^5 個/穴で継代し、37℃、5%CO₂、95%airで2日間培養したもの。

【0560】

c) 標識した本発明の化合物

市販の[³H]、[¹²⁵I]、[¹⁴C]、[³⁵S]などで標識した本発明の化合物

水溶液の状態のものを4℃あるいは-20℃にて保存し、用時に測定用緩衝液にて1μMに希釈する。

【0561】

d) 本発明の化合物の標準液

本発明の化合物を0.1%ウシ血清アルブミン (シグマ社製) を含むPBSで1mMとなるように溶解し、-20℃で保存する。

【0562】

2. 測定法

a) 12穴組織培養用プレートにて培養した14273受容体発現CHO細胞を、測定用緩衝液1mlで2回洗浄した後、490μlの測定用緩衝液を各穴に加える。

【0563】

b) $10^{-3} \sim 10^{-10}$ Mの試験化合物溶液を5μl加えた後、標識した本発明の化合物を5μl加え、室温にて1時間反応させる。非特異的結合量を知るために試験化合物の代わりに 10^{-3} Mの本発明の化合物を5μl加えておく。

【0564】

c) 反応液を除去し、1mlの洗浄用緩衝液で3回洗浄する。細胞に結合した標識リガンドを0.2N NaOH-1%SDSで溶解し、4mlの液体シンチレーターA (和光純薬製) と混合する。

【0565】

d) 液体シンチレーションカウンター (ベックマン社製) を用いて放射活性を測定し、Percent Maximum Binding (PMB) を次の式で求める。

【0566】

$$PMB = [(B - NSB) / (B_0 - NSB)] \times 100$$

PMB : Percent Maximum Binding

B : 検体を加えた時の値

NSB : Non-specific Binding (非特異的結合量)

B_0 : 最大結合量

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、脂肪酸と14273受容体との結合性を変化させる作用を有する化合物またはその塩であり、具体的には、(イ) G蛋白質共役型レセプターを介して細胞刺激活性を有する化合物またはその塩（いわゆる、14273受容体に対するアゴニスト）、(ロ) 該細胞刺激活性を有しない化合物またはその塩（いわゆる、14273受容体に対するアンタゴニスト）、(ハ) 脂肪酸と14273受容体との結合力を増強する化合物またはその塩、あるいは(ニ) 脂肪酸と14273受容体との結合力を減少させる化合物またはその塩である。

【0562】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物としては、ペプチド、蛋白質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物などが挙げられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

【0563】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、薔薇酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

【0564】

14273受容体に対するアゴニストは、14273受容体に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性と同様の作用を有しているので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

【0565】

14273受容体に対するアンタゴニストは、14273受容体に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を抑制することができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

【0566】

脂肪酸と14273受容体との結合力を増強する化合物またはその塩は、14273受容体に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を増強することができるので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

【0567】

脂肪酸と14273受容体との結合力を減少させる化合物またはその塩は、14273受容体に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を減少させることができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

【0568】

具体的には、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる(i) 14273受容体に対するアゴニストまたは(ii) 脂肪酸と14273受容体との結合力を増強する化合物またはその塩は、例えば、脂肪細胞からのグリセロール生成調節剤、血中グルセロール調節剤、脂肪分解調節剤、インスリン抵抗調節剤、ストレス調節剤、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌調節剤（好ましくは、脂肪細胞からのグリセロール生成抑制剤、血中グルセロール低下剤、脂肪分解抑制剤、インスリン抵抗抑制剤、ストレス調節剤、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌抑制剤）として有用である。

【0569】

また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる（i）14273受容体に対するアゴニストまたは（ii）脂肪酸と14273受容体との結合力を増強する化合物またはその塩は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞、性機能障害、肥満症、下垂体機能障害（例えば、下垂体前葉機能低下症、下垂体性小人症、尿崩症、先端巨大症、クッシング病、高プロラクチン血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）、癌（例えば、大腸癌）、記憶学習障害、脾臓疲弊、低血糖症、インスリンアレルギー、脂肪毒性、脂肪萎縮、癌性悪液質、高インスリン血症、高血糖症、高FFA症、高中性脂肪症、脂肪肝、熱産生機能障害、胆石症、摂食障害、拒食症、腸管ホルモン（例、コレシストキニン（CCK）、ガストリックインヒビトリーペプチド（GIP）、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、ソマトスタチン、ガストリン放出ペプチド、セクレチン、バソアクティブインテスティナルペプチド、モチリン、サブスタンスP、ニューロテンシン、ガラニン、ニューロペプチドY、エンケファリン類、ペプチドYYなど）の分泌障害、循環器疾患などの疾患（特に、糖尿病、高脂血症、肥満、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞）に対する予防・治療剤として有用である。

【0570】

また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる（i）14273受容体に対するアゴニストまたは（ii）脂肪酸と14273受容体との結合力を増強する化合物またはその塩は、例えば、動脈硬化、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症〔例えば、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、血管石灰化等を含む動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆、壊疽、系球体硬化症、腎症、Tangiier病など〕、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症〔例えば、冠動脈疾患（CHD）、脳虚血など〕、脂質代謝異常症およびその続発症などの疾患の予防・治療剤として使用することができる。

【0571】

さらに、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる（i）14273受容体に対するアゴニストまたは（ii）脂肪酸と14273受容体との結合力を増強する化合物またはその塩は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制剤として、例えば、ACTH産生腫瘍、クッシング病、感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害、白内障、緑内障、結核性疾患、高血圧、クッシング症候群（例、中心性肥満、浮腫、高血圧、月経異常、伸展性皮膚線条、多毛症、糖尿病、満月顔、骨粗しょう症、出血性素因、精神障害、筋萎縮、筋力低下、低カリウム血症、高コレステロール血、耐糖能異常、白血球增多症）、副腎皮質の萎縮などの疾患の予防・治療剤として使用することができる。

【0572】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる（i）14273受容体に対するアンタゴニストまたは（ii）脂肪酸と14273受容体との結合力を減少させる化合物またはその塩は、例えば、脂肪細胞からのグリセロール生成調節剤、血中グルセロール調節剤、脂肪分解調節剤、インスリン抵抗調節剤、ストレス調節剤、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌調節剤（好ましくは、脂肪細胞からのグリセロール生成促進剤、血中グルセロール上昇剤、脂肪分解促進剤、インスリン抵抗促進剤、ストレス調節剤、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌促進剤）として有用である。

【0573】

また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる（i）14273受容体に対するアンタゴニストまたは（ii）脂肪酸と14273受容体との結合力を減少させる化合物またはその塩は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞、性機能障害、肥満症、下垂体機能障害（例えば、下垂体前葉機能低下症

、下垂体性小人症、尿崩症、先端巨大症、クッシング病、高プロラクチン血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群)、癌(例えば、大腸癌)、記憶学習障害、膵臓疲弊、低血糖症、インスリンアレルギー、脂肪毒性、脂肪萎縮、癌性悪液質、高インスリン血症、高血糖症、高FFA症、高中性脂肪症、脂肪肝、熱産生機能障害、胆石症、摂食障害、拒食症、腸管ホルモン(例、コレシストキニン(CCK)、ガストリックインヒビトリーペプチド(GIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、ソマトスタチン、ガストリン放出ペプチド、セクレチン、バソアクティブインテスティナルペプチド、モチリン、サブスタンスP、ニューロテンシン、ガラニン、ニューロペプチドY、エンケファリン類、ペプチドYYなど)の分泌障害、循環器疾患などの疾患(特に、拒食症、肥満症、とりわけ内臓脂肪蓄積型肥満症)に対する予防・治療剤またはストレス調節剤として有用である。

【0574】

また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる(i)14273受容体に対するアンタゴニストまたは(ii)脂肪酸と14273受容体との結合力を減少させる化合物またはその塩は、例えば、動脈硬化、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症[例えば、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、血管石灰化等を含む動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中(脳梗塞、脳塞栓、脳出血など)、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆、壊疽、糸球体硬化症、腎症、Tangiier病など]、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症[例えば、冠動脈疾患(CHD)、脳虚血など]、脂質代謝異常症およびその続発症などの疾患の予防・治療剤として使用することができる。

【0575】

さらに、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる(i)14273受容体に対するアンタゴニストまたは(ii)脂肪酸と14273受容体との結合力を減少させる化合物またはその塩は、例えば、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌促進剤として、例えば、結合組織疾患(例えば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、リウマチ熱、強皮症)、腎疾患(例、ネフローゼ)、呼吸器系疾患(例、気管支喘息、肺結核性胸膜炎、サルコイドーシス、びまん性間質性肺炎)、消化器系疾患(例、潰瘍性大腸炎、胆汁うつ滞型急性肝炎、劇症肝炎、慢性肝炎、肝硬変)、神経・筋疾患(例、脳脊髄炎、末梢神経炎、多発性硬化症、重症筋無力症、顔面神経麻痺)、血液疾患(例、溶血性貧血、顆粒球減少症、紫斑病、再生不良性貧血、白血病、悪性リンパ腫)、内分泌・代謝疾患(例、(急性慢性)副腎皮質機能不全、副腎性器症候群、甲状腺疾患による悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症)、皮膚疾患(例、尋常疣、湿疹、皮膚炎、帶状疱疹、乾癬、薬剤アレルギー)、アナフィラキシーショックなどの予防・治療剤などの医薬として有用である。

【0576】

また、上記スクリーニングで得られた化合物またはその塩から誘導される化合物またはその塩も同様に用いることができる。

【0577】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、前記した併用薬物と組み合わせて用いることができる。この際、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩および併用薬物の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩と併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、例えばアゴニスト1重量部に対し、併用薬物を0.01～100重量部用いればよい。

【0578】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩を上記の医薬組成物として使用する場合、常套手段に従って製剤化することができる。

【0579】

例えば、該化合物またはその塩は、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁液剤などの注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、該化合物またはその塩を生理学的に認められる公知の担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和することによって製造することができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

【0580】

錠剤、カプセル剤などに混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチン、コーンスターク、トラガント、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターク、ゼラチン、アルギン酸などのような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤などが用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記タイプの材料にさらに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用水のようなベヒクル中の活性物質、胡麻油、椰子油などのような天然産出植物油などを溶解または懸濁させるなどの通常の製剤実施に従って処方することができる。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート80^{T M}、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤である安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。

【0581】

また、上記医薬は、例えば、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填される。

【0582】

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトや哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

【0583】

例えば、14273受容体に対するアゴニストの投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に例えば、糖尿病患者（体重60kgとして）においては、一日につき約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mgである。非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形では通常例えば、糖尿病患者（体重60kgとして）においては、一日につき約0.01～30mg程度、好ましくは約0.1～20mg程度、より好ましくは約0.1～10mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kg当たりに換算した量を投与することができる。

【0584】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが

、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0585】

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。%は、収率はmol/mol%を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積%を、その他は重量%を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等プロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

【0586】

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

【0587】

s	シングレット (singlet)
d	ダブル렛 (doublet)
t	トリプレット (triplet)
q	クアルテット (quartet)
m	マルチプレット (multiplet)
br	ブロード (broad)
J	カップリング定数 (coupling constant)
Hz	ヘルツ (Hertz)
CDCl ₃	重クロロホルム
DMSO-d ₆	重ジメチルスルホキシド
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

【0588】

DNA	: デオキシリボ核酸
c DNA	: 相補的デオキシリボ核酸
A	: アデニン
T	: チミン
G	: グアニン
C	: シトシン
U	: ウラシル
RNA	: リボ核酸
mRNA	: メッセンジャー リボ核酸
d ATP	: デオキシアデノシン三リン酸
d TTP	: デオキシチミジン三リン酸
d GTP	: デオキシグアノシン三リン酸
d CTP	: デオキシシチジン三リン酸
ATP	: アデノシン三リン酸
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
SDS	: ドテシル硫酸ナトリウム
Gly	: グリシン
Ala	: アラニン
Val	: バリン
Leu	: ロイシン
Ile	: イソロイシン
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン

M e t	: メチオニン
G l u	: グルタミン酸
A s p	: アスパラギン酸
L y s	: リジン
A r g	: アルギニン
H i s	: ヒスチジン
P h e	: フェニルアラニン
T y r	: チロシン
T r p	: トリプトファン
P r o	: プロリン
A s n	: アスパラギン
G l n	: グルタミン
p G l u	: ピログルタミン酸
*	: 終止コドンに対応する
M e	: メチル基
E t	: エチル基
B u	: ブチル基
P h	: フェニル基
T C	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

また、本明細書中で繰用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

【0589】

T o s	: p-トルエンスルフォニル
C H O	: ホルミル
B z 1	: ベンジル
C l ₂ B z 1	: 2, 6-ジクロロベンジル
B o m	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
C l-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
B r-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
B o c	: t-ブロキシカルボニル
D N P	: ジニトロフェノール
T r t	: トリチル
B u m	: t-ブロキシメチル
F m o c	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
H O B t	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
H O O B t	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン
H O N B	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド
D C C	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

配列番号：1

ヒト由来14273受容体のアミノ酸配列を示す。

配列番号：2

ヒト由来14273受容体をコードするcDNAの塩基配列を示す。

配列番号：3

マウス由来14273受容体のアミノ酸配列を示す。

配列番号：4

マウス由来14273受容体をコードするcDNAの塩基配列を示す。

配列番号：5

参考例A3におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：6

参考例A3におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：7

参考例A3におけるPCR反応で使用したプローブの塩基配列を示す。

配列番号：8

ラット由来14273受容体のアミノ酸配列を示す。

配列番号：9

ラット由来14273受容体をコードするcDNAの塩基配列を示す。

配列番号：10

参考例A4におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：11

参考例A4におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：12

参考例A4におけるPCR反応で使用したプローブの塩基配列を示す。

配列番号：13

参考例A5におけるPCR反応で使用したプライマー1の塩基配列を示す。

配列番号：14

参考例A5におけるPCR反応で使用したプライマー2の塩基配列を示す。

配列番号：15

参考例A8におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：16

参考例A9におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：17

参考例A9におけるPCR反応で使用したプローブの塩基配列を示す。

配列番号：18

参考例A9におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：19

参考例A9におけるPCR反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号：20

参考例A9におけるPCR反応で使用したプローブの塩基配列を示す。

【0590】

後述の参考例A5で得られた形質転換体Escherichia coli JM109/pTarat14273は2003年4月18日から茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6（郵便番号305-8566）の独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号FERM BP-8361として寄託されている。

【参考例A1】

【0591】

ヒトおよびマウス14273受容体の発現ベクターの構築

ヒトおよびマウス14273受容体をコードするDNA断片はそれぞれ、WO2002/67868およびWO2000/00611に記載の配列に従ってPCRを用いてMT-Cパネル（クロンテック）からクローンし、得られたDNA断片をpAKKO-111ベクターのSalI、SphI部位に導入し、それぞれの発現プラスミドを構築した。続いて自体公知の方法でCHO(dhfr-)細胞にこれらの発現プラスミドをトランスフェクションし、発現プラスミドが導入された細胞をチミジンを含まない培地によって選択し、各受容体の安定発現細胞を取得した。

【参考例A2】

【0592】

ヒトおよびマウス14273受容体に対する脂肪酸の反応性の確認

CHO-K1細胞株は、特に記載が無い限り10%牛胎児血清(Invitrogen)を含むハムF-12培地(Invitrogen)を用いて培養した。トランスフェ

クションを行う前日に 10 cm^2 あたり 4.5×10^5 個の細胞を播き、 $5\% \text{CO}_2$ 濃度に調整された CO_2 培養器にて 37°C で15時間以上培養した。トランスフェクションはLipofectamine試薬(Invitrogen)を用い、試薬添付の方法に準じて操作を行った。培養器に6-wellプレートを使用する場合は、以下のように行った。まず、 1.5 ml 容チューブを2本用意し、それぞれにOpti-MEM-I培地(Invitrogen)を $100\mu\text{l}$ 分注した。次に、片方のチューブに発現ベクターを $1\mu\text{g}$ 、もう片方にLipofectamine試薬を $6\mu\text{l}$ 添加後、両者を混合し、20分間室温に静置した。この溶液にOpti-MEM-I培地を $800\mu\text{l}$ 加えたトランスフェクション用混合液を、あらかじめOpti-MEM-I培地を用いて洗浄したCHO-K1細胞に添加後、 CO_2 培養器にて6時間培養した。培養後の細胞は、PBS(Invitrogen)を用いてリシスした後、 0.05% トリプシン・EDTA溶液(Invitrogen)を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地 $100\mu\text{l}$ あたり 5×10^4 個の細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-well plate(Costar)に1穴あたり $100\mu\text{l}$ ずつ分注後、 CO_2 培養器にて一晩培養した。上記トランスフェクション操作にて一過性に受容体を発現したCHO-K1細胞に各種試験サンプルを添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR(Molecular Device)を用いて測定した。FLIPRにて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。まず、細胞に蛍光色素Fluo3-AM(DOJIN)を添加するため、あるいはFLIPRアッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作成した。HBS(Invitrogen) 1000 ml に 1M HEPES($\text{pH } 7.4$)(DOJIN) 20 ml を加えた溶液(以下、HBS/HEPES溶液)に、プロベネシド(Sigma) 710 mg を $1\text{N NaOH } 5\text{ ml}$ に溶解後さらにHBS/HEPES溶液 5 ml を加え混合した溶液 10 ml を添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次にFluo3-AM $50\mu\text{g}$ を $21\mu\text{l DMSO}$ (DOJIN)に溶解し、さらに等量の 20% ブロッキン酸(Molecular Probes)を加え混合後、 $105\mu\text{l}$ の牛胎児血清を添加した 10.6 ml のアッセイバッファーに加え、蛍光色素溶液を調製した。トランスフェクション処理を施したCHO-K1細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり $100\mu\text{l}$ ずつ分注後、 CO_2 培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、FLIPRにセットした。また、受容体発現CHO-K1細胞に添加する試験サンプルはアッセイバッファーを用いて調製し、同時にFLIPRにセットした。以上の前処置を施した後、FLIPRにて各種試験サンプル添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。その結果、パルミトレイン酸(Palmitoleic acid)(図1)、リノール酸(Linoleic acid)(図2)、 γ -リノレン酸(γ -Linolenic acid)(図3)、アラキドン酸(Arachidonic acid)(図4)、ドコサヘキサエン酸(Docosahexaenoic acid, DHA)(図5)等を加えたときに、ヒトおよびマウス14273受容体を発現するCHO-K1細胞が特異的に応答(細胞内カルシウム濃度の上昇)することが分かった。コントロールの発現ベクターのみを導入したCHO-K1細胞では、このような応答は見られなかった。すなわち、ヒトおよびマウス14273受容体の内因性リガンドが脂肪酸であることが明らかになった。

【参考例A3】

【0593】

ヒト14273受容体 mRNAの発現分布

mRNAの発現量の定量にはABI PRISM 7700 Sequence Detect or(アプライドバイオシステムズ社)を用いた。発現量の定量に用いるプライマー[5'-GCTGTGGCATGCTTTAAC-3'(配列番号:5)、5'-CGCTGTGGATGTCTATTGCG-3'(配列番号:6)]とプローブ[5'-AGTCATTCCAGTACCCCTCCATCAGTGGC-3'(配列番号:7)]は、ヒト型14273受容体の塩基配列(配列番号:2)をもとにABI PRISM Sequence

c e D e t e c t o r 専用のソフトウェア **P r i m e r E x p r e s s** (アプライドバイオシステムズ社) を利用してデザインした。鑄型となる cDNA は、ヒト各種組織由來の total RNA (クロントック社) 1 μg からランダムプライマーを用いて逆転写反応して合成したものを使用した。逆転写反応は逆転写酵素として **S u p e r S c r i p t I I** (GIBCO BRL社) を使用し、添付のプロトコールにしたがって行った。ABI PRISM 7700 Sequence Detector の反応液は **T a q M a n U n i v e r s a l P C R M a s t e r M i x** (アプライドバイオシステムズ社) を 12.5 μl、各プライマーを 0.9 μM、プローブを 0.25 μM、cDNA 溶液を混ぜ合わせ、蒸留水で 25 μl として調製した。ABI PRISM 7700 Sequence Detector での反応は、50℃で 2 分、95℃で 10 分の後、95℃・15 秒、60℃・1 分のサイクルを 40 回繰り返して行った。ヒト各種組織での mRNA の発現分布を図 6 に示す。下垂体や脂肪組織や大腸で高い発現が見出された。

【参考例 A 4】

【0594】

ラット 14273 受容体 mRNA の発現分布

mRNA の発現量の定量には ABI PRISM 7700 Sequence Detector (アプライドバイオシステムズ社) を用いた。発現量の定量に用いるプライマー [5'-GTGGTGGCCTTCACGTTG-3' (配列番号: 10)、5'-CGCTCCTGAACAGCGACAT-3' (配列番号: 11)] とプローブ [5'-CAACTCCGCCCTAAACCCCATTCTGT-3' (配列番号: 12)] は、ラット型 14273 受容体の塩基配列 (配列番号: 9) をもとに ABI PRISM Sequence Detector 専用のソフトウェア **P r i m e r E x p r e s s** (アプライドバイオシステムズ社) を利用してデザインした。鑄型となる cDNA は、正常および水浸拘束ストレスを負荷したラットより各種臓器を摘出し、total RNA を Isogen (ニッポンジーン社) 、 poly (A)⁺ RNA を mRNA purification kit (Pharmacia 社) により、それぞれのマニュアルにしたがつて調製した。得られた poly (A)⁺ RNA 1 μg を DNase I (Amplification Grade, GIBCO BRL 社) 処理後、160 ng 分を RNA PCR Kit (Takara 社) を用いて、マニュアルに従い 42℃ で cDNA を合成した。ABI PRISM 7700 Sequence Detector の反応液は **T a q M a n U n i v e r s a l P C R M a s t e r M i x** (アプライドバイオシステムズ社) を 12.5 μl、各プライマーを 0.9 μM、プローブを 0.25 μM、cDNA 溶液を混ぜ合わせ、蒸留水で 25 μl として調製した。ABI PRISM 7700 Sequence Detector での反応は、50℃で 2 分、95℃で 10 分の後、95℃・15 秒、60℃・1 分のサイクルを 40 回繰り返して行った。各種組織での mRNA の発現分布を図 7 に示す。下垂体、肺、脂肪組織や腸管で高い発現が検出された。また、水浸拘束ストレスを負荷したラットの下垂体では 14273 受容体 mRNA の発現量の上昇が検出され、14273 受容体がストレスの調節に関与していることが明らかとなった (図 8)。

【参考例 A 5】

【0595】

ラット由来の 14273 受容体をコードする cDNA のクローニングとその塩基配列の決定

ラット脳 DNA を鑄型として、プライマー 1 (配列番号: 13) 及びプライマー 2 (配列番号: 14) を用いて PCRを行なった。PCRには **K l e n t a q D N A P o l y m e r a s e** (クロントック) を用い、(i) 95℃・2 分、(ii) 98℃・10 秒、63℃・20 秒、72℃・1 分を 35 回の後、72℃・7 分の伸長反応を行なった。反応後、增幅産物を **T O P O T A C l o n i n g K i t** (Invitrogen 社) の処方にしたがってプラスミドベクター pCR 2.1 TOPO (Invitrogen 社) にクローニングした。これを大腸菌 JM109 (宝酒造) に導入して、プラスミドを持つクローンを ampicillin を含む LB 寒天培地で選択した。個々のクローンの

塩基配列を解析した結果、新規G蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするcDNA配列（配列番号：9）を得た。このcDNAより導き出されるアミノ酸配列（配列番号：8）を含有する新規レセプター蛋白質をrat14273と命名した。また、形質転換体を大腸菌（Escherichia coli）JM109/pTArat14273と命名した。

【参考例A6】

【0596】

ヒト14273受容体発現CHO細胞のcAMP産生に対する脂肪酸の影響

ヒト14273受容体発現CHO細胞を、 1×10^5 /wellの濃度で96-well Plateで20時間培養した。細胞は $100\mu l$ のAssay Buffer (0.1 mM IBMX (和光純薬) および0.1 mM Ro-20-1724 (Biomo 1) を含むDMEM (Invitrogen)) で2回洗浄後、 $2\mu M$ のフォルスコリン (Forskolin、和光純薬) を含むまたは含まないAssay Bufferに溶解した酪酸、 γ -リノレン酸、リノール酸、DHAおよびオレイン酸（ともにSIGMA）を加えて37°Cで10分間反応した。反応後、cAMP Screen (ABI) の処方に従って細胞を溶解し、細胞内のcAMP量を測定した。その結果、フォルスコリンを含まない条件では、各脂肪酸はヒト14273受容体発現CHO細胞に対してcAMP産生活性性は示さなかった。一方、フォルスコリン ($2\mu M$) 存在下では、ヒト14273受容体発現CHO細胞に対して γ -リノレン酸、リノール酸、DHAおよびオレイン酸はcAMP産生抑制活性を示したのに対して酪酸では抑制活性は見られなかった（図9）。対照のヒト14273受容体を発現していないCHO細胞では、このようなcAMP産生抑制活性は見られなかった。

【参考例A7】

【0597】

脂肪酸添加によるヒト14273受容体発現CHO細胞でのMAPキナーゼ活性化

参考例A1で作製したヒト14273受容体発現ベクターを用いて自体公知の方法で作製したヒト14273受容体発現CHO (CHO-h14273) またはCHO-mock細胞を 3×10^5 /wellの濃度で6ウェルプレートに撒いて、血清低濃度培地（核酸不含MEM α 培地に0.5%の透析ウシ胎児血清を添加したもの）にて一晩培養し、さらに無血清培地（核酸不含MEM α 培地）に交換して一晩培養した。新しい無血清培地に交換して4時間培養後、 $30\mu M$ の各種脂肪酸を添加した。10分間インキュベーションしたのち、サンプルバッファー (TEFCO社) で細胞を溶解・抽出しSDS-PAGEによって分離を行った。その後PhosphoPlus p44/42 MAP kinase (Thr202/Tyr204) Antibody Kit (Cell Signaling Technology, Inc) を用いたウエスタンプロットティングを行った。その結果、図10に示す通り、ヒト14273受容体発現CHO細胞でのみ、脂肪酸添加後にMAPキナーゼのリン酸化によって示される当該蛋白質の活性化が起こることが分かった。

【参考例A8】

【0598】

3T3-L1細胞の脂肪細胞分化誘導に伴う14273受容体の発現変動

マウス繊維芽細胞様細胞株・3T3-L1細胞の脂肪細胞への分化誘導に伴う14273受容体の発現変動を以下の要領で解析した。

【0599】

培地は4.5 g/lグルコース、1.5 g/l Na₂HCO₃を含むDulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM、インビトロゲン社) に10%ウシ胎児血清 (ThermoTrace社)、100U/mlペニシリン、100 μ g/mlストレプトマイシンを添加したものを用いた。75 cm² フラスコでコンフルエントにまで培養した3T3-L1細胞に、2.5 μ M Dexameethazone, 0.5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine, 10 μ g/

m₁ インスリンを含む上記培地を用いて2日間分化誘導刺激を与え、以後10μg/m₁ インスリンを含む上記培地で培養した。各培養段階で、細胞をPBS（-）で2回洗浄し、RNA抽出時まで-80℃で保存した。

【0600】

Total RNAはISOGEN（ニッポンジーン）にて抽出した。cDNAは、RNA 1μgからランダムプライマー、逆転写酵素としてSuperScript II逆転写酵素（GIBCO BRL社）を用い、添付のマニュアルに従って42℃で反応を行い、反応終了後にエタノール沈殿して100μlに溶解した。RT-PCRはSequence Detection System Prism 7700（PE Biosystems社）を用い、増幅と検出のためのプライマーとして5'-TCCGAGTGTC CCAACAAAGACTAC-3'（配列番号：15）、5'-GACTCCACATG ATGAAGAAGGAAA-3'（配列番号：16）およびTaqMan probeとして5'-(Fam)CCGCACGCTCTTCCTGCTCATG-(Tamra)-3'（配列番号：17）を使用した。RT-PCR反応液はTaqMan Universal PCR Master Mix（PE Biosystem社）12.5μlに、それぞれ100μMのプライマー溶液を0.05μl、5μMのTaqMan probeを0.5μl、および上記で調製したcDNA溶液を0.5μl加え、蒸留水で総反応液量を25μlとした。PCR反応は50℃・2分、95℃・10分の後、95℃・1.5秒、60℃・1分のサイクルを40回繰り返した。得られた3T3-L1細胞における14273受容体のmRNA発現量はtotal RNA 25ngあたりのコピー数として算出した（図11）。

【0601】

その結果、14273受容体は3T3-L1細胞に脂肪への分化誘導を行う以前にはわずかな発現量しか見られなかったが、分化誘導後に発現量の大幅な増加が認められ、14日目には136027 copies/25ng total RNAとなった。このことから、14273受容体は脂肪細胞で重要な役割を担っていると考えられた。

【参考例A9】

【0602】

ラット初代培養前駆脂肪細胞の脂肪細胞分化誘導に伴う14273受容体の発現変動

S. D. ラット皮下脂肪由来白色前駆脂肪細胞、肩甲骨褐色脂肪由来褐色前駆脂肪細胞（HOKUDO社）について、それぞれ初代培養前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化誘導に伴う14273受容体の発現変動を以下の要領で解析した。

【0603】

培地は4.5g/1グルコース、1.5g/1Na₂HCO₃を含むDulbecco's Modified Eagle Medium（D-MEM、Invitrogen社）に10%ウシ胎児血清（Hyclone社）、100U/mlペニシリン、100μg/mlストレプトマイシンを添加したものを用いた。25cm² フラスコでコンフルエントになるまで培養した各細胞に、2.5μM Dexamethazone、0.5mM 3-Isobutyl-1-methylxanthine、10μg/mlインスリンを含む上記培地を用いて2日間分化誘導刺激を与え、以後10μg/mlインスリンを含む上記培地で8日間培養した。分化誘導前細胞および分化誘導後8日間培養後の細胞からTotal RNAをISOGEN（ニッポンジーン）を用いて抽出した。cDNAは、Total RNA 1μgから、ランダムプライマー、逆転写酵素としてSuperScriptTM II逆転写酵素（Invitrogen社）を用い、添付のマニュアルに従って42℃で反応を行い作製し、反応終了後にエタノール沈殿して40μl Tris-EDTA緩衝液に溶解した。RT-PCRはSequence Detection System Prism 7700（Applied Biosystems社）を用い、増幅と検出のためのプライマーとして5'-GTGGTGGCCT TCACGTTG-3'（配列番号：18）、5'-CGCTCCTGAACAGCG ACAT-3'（配列番号：19）およびTaqManプローブとして5'-(Fam)

CAACTCCGCCCTAAACCCCCATTCTGT- (T amra) - 3' (配列番号: 20) を使用した。RT-PCR反応液はTaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystem社) 12.5 μlに、それぞれ100 μMのプライマー溶液を0.225 μl、5 μMのTaqMan プローブを1.25 μl、および上記で調製したcDNA溶液を1 μl加え、蒸留水で総反応液量を25 μlとした。PCR反応は50℃・2分、95℃・10分の後、95℃・15秒、60℃・1分のサイクルを40回繰り返した。得られた初代培養脂肪細胞における14273受容体のmRNA発現量はTotal RNA 25 ngあたりのコピー数として算出した(図12)。

【0604】

その結果、14273受容体は初代培養白色前駆脂肪細胞、初代培養褐色前駆脂肪細胞共に脂肪細胞への分化誘導を行う以前にはわずかな発現量しか見られなかつたが、分化誘導後に発現量の大幅な増加が認められた。このことから、14273受容体は脂肪細胞で重要な役割を担っていると考えられた。

【参考例A10】

【0605】

脂肪酸によるAT-T-20細胞からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH) 分泌の抑制活性
マウス下垂体コルチコトロフ細胞株AT-T-20細胞に対する遊離脂肪酸のACTH分泌に与える影響を以下の要領で解析した。

【0606】

まずpoly-D-Lysineコートフラスコを用いたコンタクトセレクション法により、AT-T/20細胞株(浮遊性)から付着性の亜株をクローニングした。培地は4.5 g/1のグルコースを含むDulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM、インビトロゲン社)に10%ウシ胎児血清(ThermoTrace社)、100U/mlペニシリン、100 μg/mlストレプトマイシンを添加したものを用いた。この付着性AT-T/20細胞亜株を4×10⁴ cells/well/100 μlの濃度でPoly-D-Lysineコート96ウェルプレートにまいて二晩培養し、アッセイに供した。アッセイに用いるBufferには、25 mM HEPES(pH 7.1)、1 g/lのグルコースを含むDulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM、インビトロゲン社)を用いた。このBufferで2回洗浄した後、所定の濃度の脂肪酸を含有するBufferを100 ml加え、CO₂インキュベーターで37℃1時間プレインキュベートした。次に10 nMの副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)共存下で脂肪酸を含有するbufferへ培地交換を行い、CO₂インキュベーターで37℃90分インキュベートした。90分後、プレートを緩やかに攪拌した後1200 rpm、5 min、室温で遠心し、中層からサンプルを50 ml回収した。以上の実験過程においては、脂肪酸は常時ウシ血清アルブミン(BSA、5 mg/ml)とモル比BSA:FFA=4:1の条件で共存させた。またBufferのみの区とCRFのみ添加した区にも、脂肪酸を添加する区に混入するBSAを等量加えた。回収したサンプルは、ACTH測定キット(三菱メディカルACTH IRMA「ユカ」)を用いてACTH濃度を測定した。

【0607】

その結果、図13に示すとおり、γ-リノレン酸(γ-LA)、α-リノレン酸(α-LA)により有意なCRFによって誘導されたACTH分泌の抑制が認められた。一方、14273受容体にアゴニスト活性を示さない酪酸(BA)は有意なCRF誘導性ACTH分泌の抑制を示さなかった。

参考例1 4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル(0.70 g, 3.9 mmol)、ベンジルアルコール(0.48 mL, 4.7 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.2 g, 4.7 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(0.73 mL, 4.7 mmol)を滴下し、混合物を氷冷下で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出

出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=17:3）で精製し、表題化合物（0.62 g、収率 59%）を粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.44 (5H, m)。

参考例2 4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-プロモベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 68%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, s)。

参考例3 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル（0.60 g、1.7 mmol）、フェニルボロン酸（0.25 g、2.1 mmol）、炭酸ナトリウム（0.55 g、5.2 mmol）をトルエン-メタノール-水（5:1:1、35 mL）に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（99 mg、0.086 mmol）を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=18:1）で精製し、表題化合物（0.55 g、収率 92%）を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.35-7.47 (5H, m), 7.54-7.65 (4H, m)。

参考例4 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとフェネチルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.1 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

参考例5 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル（0.65 g、2.3 mmol）のメタノール（3 mL）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（3 mL）を加え、混合物を50 °Cで1時間攪拌した。反応液に2規定塩酸（2.5 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.50 g、収率 81%）を得た。

融点 91-92 °C。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.15 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

参考例6 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。

融点 125-126 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.10 (2H, s), 5.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 7.65 (1H, s)。

参考例7 4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 66%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5

.01 (2H, s), 6.90-7.20 (9H, m), 7.20-7.36 (4H, m)。

参考例 8 4-[3-フェノキシフェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-[3-フェノキシフェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 50%。

融点 94-95 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.64 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.01 (2H, s), 6.86-6.90 (2H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.08-7.17 (5H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

参考例 9 2-(4-プロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-インダノールと 4-プロモフェノールから表題化合物を得た。収率 59%。

融点 83-84 ℃ (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.13 (1H, d, J=3.0 Hz), 3.18 (1H, d, J=3.0 Hz), 3.33 (1H, d, J=6.2 Hz), 3.39 (1H, d, J=6.2 Hz), 5.09-5.15 (1H, m), 6.78 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.16-7.26 (4H, m), 7.37 (2H, d, J=9.0 Hz)。

参考例 10 (E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]フェニル]-2-プロパン酸メチル

2-(4-プロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (1.4 g, 4.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.7 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (1.0 g, 12 mmol)、アクリル酸メチル (0.86 mL, 9.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (2.0 g, 7.1 mmol) および酢酸パラジウム (31 mg, 0.14 mmol) を加え、100 ℃で 24 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後ろ過し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.96 g、収率 69%) を得た。

融点 115-116 ℃。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.16 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.21 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.37 (1H, d, J=6.4 Hz), 3.43 (1H, d, J=6.4 Hz), 3.80 (3H, s), 5.17-5.23 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=16 Hz), 6.91 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.17-7.27 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=16 Hz)。

参考例 11 1-[(4-プロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

参考例 1 と同様の方法を用いて、1-インダノールと 4-プロモ-2,6-ジフルオロフェノールから表題化合物を得た。収率 74%。

融点 46-46 ℃ (酢酸エチルから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.34-2.40 (2H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 5.64 (1H, t, J=4.4 Hz), 7.04-7.13 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.28-7.32 (3H, m)。

参考例 12 (E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-プロパン酸メチル

参考例 10 と同様の方法を用いて、1-[(4-プロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデンから表題化合物を得た。収率 40%。

融点 74-75 ℃ (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.37-2.43 (2H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 2.32-3.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.74 (1H, t, J=4.5 Hz), 6.34 (1H, d, J=16 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=16 Hz)。

実施例 13 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸メチル

(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-プロパン酸メチル (0.52 g, 1.6 mmol)、サマリウム (1.2 g, 7.9 mmol)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (7 mL) の混合物による素 (0.80 g, 3.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。1 規定塩酸 (20 mL) を加えて、20 分間攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=10:1）で精製し、表題化合物を得た。収率 60%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.34-2.40 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81-2.91 (3H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 5.61 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.29-7.31 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=7.4 Hz)。

実施例 14 3,5-ジフルオロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから、表題化合物を得た。収率75%。

融点 88-89 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.34-2.40 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81-2.92 (3H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 5.62 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.72-6.80 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m)。

参考例 15 3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-インダン-1-オールから表題化合物を得た。収率 91%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.20-2.31 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.87-2.97 (3H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.71 (1H, dd, J=4.9 Hz, 6.6 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz)。

参考例 16 3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 56%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.20-2.31 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.86-2.99 (3H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 5.71 (1H, dd, J=5.0 Hz, 6.5 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz)。

参考例 17 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチル

参考例 3 と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]-3-クロロベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 44%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.59 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.42-7.49 (4H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m)。

参考例 18 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 54%。

融点 77.0-77.5 ℃ (ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.64 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.19 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m)。

参考例 19 4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 63%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.75 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.62 (2H, t, J=8.2 Hz), 2

.77-2.87 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.68 (3H, s), 5.23 (1H, t, J=4.2 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.21 (2H, dt, J=2.2 Hz, 6.8 Hz) 7.38-7.36 (1H, m)。

参考例20 4-[¹(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-[¹(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 69-70 ℃ (ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.85 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.33 (1H, t, J=4.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14-7.24 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m)。

参考例21 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オン

60% 水素化ナトリウム (2.7 g, 68 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (30 mL) 溶液に 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (3.0 g, 23 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (5.7 mL, 91 mmol) 加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.0 g、収率 99%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (6H, s), 3.01 (2H, s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.59 (1H, dt, J=1.2 Hz, 7.6 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz)。

参考例22 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1H-インデン-1-オン (1.0 g, 6.2 mmol)、ベンジルアルコール (0.65 g, 5.6 mmol) およびトリプチルホスфин (1.7 g, 8.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 1,1'-(アゾカルボニル)ジピペリジン (2.1 g, 8.4 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 97%) を粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.67 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.1 Hz), 5.15 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 7.70 (1H, d, J=9.1 Hz)。

参考例23 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オール

2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン (1.3 g, 5.46 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) の混液に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g, 11 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) で精製し、表題化合物 (1.16 g、収率 89%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70 (1H, d, J=5.0 Hz), 1.85-2.05 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m)。

参考例24 4-[¹(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例23と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例1と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オールからの収率 60%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (3H, s), 1.23, (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.73 (1H, d, J=15.4 Hz), 2.86 (1H, d, J=15.4 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 5.28 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.27 (6H, m)。

参考例25 4-[¹(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 46%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (3H, s), 1.23, (3H, s), 2.68 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.73 (1H, d, J=18.9 Hz), 2.87 (1H, d, J=18.9 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.28 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.27 (6H, m)。

参考例26 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチル (0.40 g, 2.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (0.11 g, 2.7 mmol) を加えて30分攪拌した後、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (0.53 g, 2.7 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.29 g、収率 46%) を得た。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19-7.31 (5H, m)。

参考例27 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例26と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-フェニルベンジルブロミドから表題化合物を得た。収率 52%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.58 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.87 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.78 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.40 (8H, m), 7.50-7.70 (1H, m)。

参考例28 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点103-104 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.91 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.50 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m)。

参考例29 4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 93%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.89 (3H, t, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m)。

参考例30 4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点114-115 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.13 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.4 Hz)。

参考例31 5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン

参考例26と同様の方法を用いて、4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノールとクロロメチルメチルエーテルから表題化合物を得た。収率 88%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.58 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.04-7.13 (2H, m)。

参考例32 3,5-ジフルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

5-プロモ-1,3-ジフルオロ-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン (4.4 g, 21 mmol)、アクロレインジエチルアセタール (9.4 mL, 62 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (5.7 g, 21 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (18 mL, 0.10 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に酢酸パラジウム (0.14 g, 0.62 mmol) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、90 °Cで 18 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=49:1 から 4:1) で精製し、表題化合物 (2.4 g、収率 42%) を得た。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.59 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.12 (2H, s), 6.70-6.84 (2H, m)。

参考例 3 3 3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチル

3,5-ジフルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼンプロパン酸エチル (2.3 g, 8.4 mmol) のエタノール (12 mL) 溶液に塩酸 (0.5 mL) を加え、混合物を 50 °Cで 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1 から 1:1) で精製し、表題化合物 (1.7 g、収率 88%) を得た。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.16 (1H, br s), 6.68-6.82 (2H, m)。

参考例 3 4 5-プロモ-1,3-ジフルオロ-2-[3-(メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼン

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-プロモ-2,6-ジフルオロフェノールと 3-メトキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 32%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.81 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.85-6.89 (1H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m)。

参考例 3 5 5-プロモ-2-[3-(エトキシフェニル)メトキシ]-1,3-ジフルオロベンゼン

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-プロモ-2,6-ジフルオロフェノールと 3-エトキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 60%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.03 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.11 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m)。

参考例 3 6 5-プロモ-1,3-ジフルオロ-2-[3-(1-メチルエトキシ)フェニル]メトキシベンゼン

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-プロモ-2,6-ジフルオロフェノールと 3-イソプロポキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 54%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.55 (1H, septet, J=6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.93-6.96 (2H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m)。

参考例 3 7 4-プロモ-2-フルオロ-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン

参考例 2 6 と同様の方法を用いて、4-プロモ-2-フルオロフェノールとクロロメチルメチルエーテルから表題化合物を得た。収率 96%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.51 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.08 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m)。

参考例 3 8 3-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

参考例 3 2 と同様の方法を用いて、4-プロモ-2-フルオロ-1-(メトキシメトキシ)ベンゼンとアクロレインジエチルアセタールから表題化合物を得た。収率 31%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.58 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.89 (2H, t, J=

7.4 Hz), 3.52 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.18 (2H, s), 6.87-6.97 (2H, m), 7.09 (1H, t, J=8.4 Hz)。

参考例39 3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチル

参考例33と同様の方法を用いて、3-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 94%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.18 (1H, br s), 6.83-6.94 (3H, m)。

参考例40 (E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロパン酸メチル

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロパン酸 (3.0 g, 15 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に硫酸 (0.5 mL) を加え、混合物を 12 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、表題化合物 (3.1 g、収率 97%) を油状物として得た。このものは、これ以上精製せずに次の反応に用いた。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.29 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.1 Hz), 7.62 (1H, d, J=15.9 Hz)。

参考例41 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゼンプロパン酸メチル

(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロパン酸メチル (3.0 g, 14 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% 含水品、0.20 g) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 (3.0 g、収率 97%) を油状物として得た。このものは、これ以上精製せずに次の反応に用いた。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.50 (1H, br s), 6.66-6.70 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz)。

参考例42 2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オン

参考例21と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インデン-1-オンから表題化合物を得た。収率 85%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.23 (6H, s), 2.92 (2H, s), 3.84 (3H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=9.1 Hz)。

参考例43 4-[2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル]オキシベンゼンプロパン酸メチル

参考例23と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例1と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンからの収率 54%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.11 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.60-2.69 (3H, m), 2.88 (1H, d, J=15.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.25 (1H, s), 6.78-6.80 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.14 (3H, m)。

参考例44 4-[2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル]オキシベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-[2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 99%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.12 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.64-2.70 (3H, m), 2.78 (1H, d, J=15.1 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.73 (3H, s), 5.25 (1H, s), 6.76-6.80 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.16 (3H, m)。

参考例45 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オン

参考例21と同様の方法を用いて、6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンから表題化合物を得た。収率 55%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.24 (6H, s), 2.96 (2H, s), 7.37 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.0 Hz), 7.72 (1H, d, J=1.8 Hz)。

参考例46 4-[(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例23と同様の方法を用いて、6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンから6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例1と同様の方法を用いて4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンからの収率 26%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.11 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.60-2.71 (3H, m), 2.80 (1H, d, J=15.5 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 5.23 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.22 (5H, m)。

参考例47 4-[(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-[(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 99%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.11 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.66-2.71 (3H, m), 2.80 (1H, d, J=15.5 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.24 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.22 (5H, m)。

参考例48 2,3-ジヒドロ-2,2,6-トリメチル-1H-インデン-1-オン

参考例21と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-6-メチル-1H-インデン-1-オンから表題化合物を得た。収率 49%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.23 (6H, s), 2.40 (3H, s), 2.95 (2H, s), 7.31 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J=1.0 Hz, 7.8 Hz), 7.56 (1H, s)。

参考例49 4-[(2,3-ジヒドロ-2,2,6-トリメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例23と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-2,2,6-トリメチル-1H-インデン-1-オンから2,3-ジヒドロ-2,2,6-トリメチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例1と同様の方法を用いて4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-2,2,6-トリメチル-1H-インデン-1-オンからの収率 44%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.11 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.63 (2H, d, J=7.4 Hz), 2.68 (1H, d, J=15.3 Hz), 2.81 (1H, d, J=15.3 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.68 (3H, s), 5.25 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.03-7.15 (5H, m)。

参考例50 4-[(2,3-ジヒドロ-2,2,6-トリメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-2,2,6-トリメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 78%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) 1.11 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.66-2.71 (3H, m), 2.81 (1H, d, J=15.3 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.25 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.16 (5H, m)。

実施例1 3,5-ジフルオロ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エ

チル

参考例1と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率90%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.08 (2H, s), 6.68-6.78 (2H, m), 6.92-7.01 (3H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 7.29-7.37 (3H, m)。

実施例2 3,5-ジフルオロ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率73%。

融点 71-72 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.09 (2H, s), 6.67-6.77 (2H, m), 6.94-7.00 (3H, m), 7.09-7.19 (3H, m), 7.29-7.36 (3H, m)。

実施例3 3-クロロ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率99%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.58 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.92-7.02 (4H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

実施例4 3-クロロ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率62%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.09 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.91-7.03 (4H, m), 7.09-7.28 (4H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

実施例5 3,5-ジフルオロ-4-[(3-メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例3.2と同様の方法を用いて、5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-[(3-メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼンとアクリレインジエチルアセタールから表題化合物を得た。収率40%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.11 (2H, s), 6.67-6.79 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.3 Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m)。

実施例6 3,5-ジフルオロ-4-[(3-メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-[(3-メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率63%。

融点 59-60 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.81 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.68-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J=2.3 Hz, 8.5 Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m)。

実施例7 4-[(3-エトキシフェニル)メトキシ]-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸エチル

参考例3.2と同様の方法を用いて、5-ブロモ-2-[(3-エトキシフェニル)メトキシ]-1,3-ジフルオロベンゼンとアクリレインジエチルアセタールから表題化合物を得た。収率37%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz),

5.09 (2H, s), 6.67-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=2.1 Hz, 8.3 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m)。

実施例8 4-[（3-エトキシフェニル）メトキシ]-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-[（3-エトキシフェニル）メトキシ]-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 78%。

融点 65-66 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.64 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.10 (2H, s), 6.68-6.77 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=2.3 Hz, 8.5 Hz), 6.97-7.00 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m)。

実施例9 3,5-ジフルオロ-4-[3-(1-メチルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例32と同様の方法を用いて、5-プロモ-1,3-ジフルオロ-2-[3-(1-メチルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンとアクロレインジエチルアセタールから表題化合物を得た。収率 44%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.32 (6H, t, J=6.1 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.56 (1H, septet, J=6.1 Hz), 5.09 (2H, s), 6.67-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.3 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m)。

実施例10 3,5-ジフルオロ-4-[3-(1-メチルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-[3-(1-メチルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 77%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.56 (1H, septet, J=6.1 Hz), 5.09 (2H, s), 6.67-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=2.3 Hz, 8.4 Hz), 6.94-6.99 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m)。

実施例11 3-フルオロ-4-[（3-フェノキシフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例1と同様の方法を用いて、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 91%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.07 (2H, s), 6.81-7.02 (6H, m), 7.08-7.18 (3H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

実施例12 3-フルオロ-4-[（3-フェノキシフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3-フルオロ-4-[（3-フェノキシフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 76-77 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.07 (2H, s), 6.82-7.03 (6H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 7.31-7.38 (3H, m)。

実施例13 3-メトキシ-4-[（3-フェノキシフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例1と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゼンプロパン酸メチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 66%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.60 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.67 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.64-6.70 (1H, m), 6.73-6.79 (2H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.07-7.18 (3H, m), 7.28-7.38 (3H, m)。

実施例14 3-メトキシ-4-[（3-フェノキシフェニル）メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3-メトキシ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 82%。

融点 95-96 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.84 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.74-6.80 (2H, m), 6.87-6.93 (1H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 7.27-7.35 (3H, m)。

実施例15 3,5-ジフルオロ-4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例1と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと2-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 94%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.23 (2H, s), 6.66-6.71 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.05-7.18 (2H, m), 7.25-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=7.5 Hz)。

実施例16 3,5-ジフルオロ-4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 82%。

融点 78-79 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.23 (2H, s), 6.62-6.73 (2H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 7.03-7.18 (2H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.4 Hz, 7.5 Hz)。

実施例17 3-フルオロ-4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例1と同様の方法を用いて、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと2-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 91%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.20 (2H, s), 6.80-6.99 (6H, m), 7.08-7.20 (2H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.70-7.76 (1H, m)。

実施例18 3-フルオロ-4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、3-フルオロ-4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 92%。

融点 103-104 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.20 (2H, s), 6.81-6.98 (6H, m), 7.06-7.18 (2H, m), 7.25-7.38 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=7.0 Hz)。

実施例19 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸エチル

参考例1と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと2-フェニルベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 94%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.00 (2H, s), 6.66-6.78 (2H, m), 7.29-7.47 (8H, m), 7.60-7.68 (1H, m)。

実施例20 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸

参考例5と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 71%。

融点 78-79 ℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.64 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.00 (2H, s), 6

.65-6.74 (2H, m), 7.30-7.48 (8H, m), 7.59-7.67 (1H, m)。

実施例 21 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3-フルオロベンゼンプロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと 2-フェニルベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 96%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.55 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.97 (2H, s), 6.70 (1H, t, J=8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J=1.9 Hz, 12.1 Hz), 7.30-7.42 (8H, m), 7.62-7.66 (1H, m)。

実施例 22 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3-フルオロベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3-フルオロベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 81-82 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.62 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.97 (2H, s), 6.71 (1H, t, J=8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.41 (8H, m), 7.62-7.65 (1H, m)。

実施例 23 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-フェニルベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 95%。

油状。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.66 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31-7.44 (8H, m), 7.68-7.71 (1H, m)。

実施例 24 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 97%。

融点 111-112 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.98 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, s), 7.30-7.44 (8H, m), 7.67-7.70 (1H, m)。

【0608】

表1に実施例 1～12で得られた化合物の構造式を示す。

【0609】

【表 1】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

表 2 に実施例 13～24 で得られた化合物の構造式を示す。
【0610】

【表2】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

製剤例 1

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0 g
- (2) 乳糖 60.0 g
- (3) コーンスターク 35.0 g
- (4) ゼラチン 3.0 g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 g

実施例1で得られた化合物10.0 gと乳糖60.0 gおよびコーンスターク35.0 gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30mL(ゼラチンとして3.0 g)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0 gと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーテイングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

製剤例 2

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0 g
- (2) 乳糖 70.0 g
- (3) コーンスターク 50.0 g

(4) 可溶性デンプン 7.0 g

(5) ステアリン酸マグネシウム 3.0 g

実施例1で得られた化合物10.0 gとステアリン酸マグネシウム3.0 gを可溶性デンプンの水溶液70mL(可溶性デンプンとして7.0 g)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0 gおよびコーンスターチ50.0 gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

【試験例1】

【0611】

14273受容体に対する受容体機能調節作用(アゴニスト作用)

ヒト14273受容体を発現させたCHO細胞株(No. 104)を 3×10^4 個/100 μ Lの細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-well plate(Costar)に1穴あたり100 μ Lずつ分注後、CO₂培養器にて一晩培養した。細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR(Molecular Device)を用いて測定した。方法を以下に記載した。Fluo-3 AM(DOJIN)50 μ gを21 μ L DMSO(DOJIN)に溶解し、さらに等量の20%ブルロン酸(Molecular Probes)を加え混合後、105 μ Lの牛胎児血清を添加した10.6mLのアッセイバッファー[HBSS(Invitrogen)1Lに1M HEPES(pH 7.4)(DOJIN)を20mL添加し、プロベネシド(Sigma)710mgを1N NaOH 5mLに溶解後、さらに上記のHBSS/HEPES溶液5mLを加え混合した溶液10mLを添加し調製する。]に加え、蛍光色素溶液を調製した。細胞プレートの培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり100 μ Lずつ分注後、CO₂培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した。細胞に添加する化合物はアッセイバッファーに0.015%になるようにCHAPS(DOJIN)を加えた緩衝液を用いて各々の濃度に希釈し、試験サンプル用プレートに分注した。以上の前処置を施した後、FLIPRにて化合物添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定しアゴニスト作用を調べた。反応開始35秒後の蛍光強度値の変化を用いた用量反応曲線より、EC₅₀値を算出した。

【0612】

本実験系において、参考例8、14、16、18、20、25、28、30、44、47、50、実施例2、4、6、8、10、12、16、18、20、22および24で得られた化合物は、10 μ M以下のEC₅₀値を示した。

【試験例2】

【0613】

3T3-L1脂肪分化細胞における脂肪分解に対する脂肪酸の抑制作用

脂肪細胞への分化能を有するマウス線維芽細胞株3T3-L1細胞を用いて脂肪分解作用への影響を検討した。培地には4.5g/1のグルコースを含むDMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium, Invitrogen)に10%ウシ胎児血清(FBS, Invitrogen)と100units/mlペニシリンおよび100 μ g/mlストレプトマイシンを添加したものを用いた。3T3-L1細胞をプレートに播種しコンフルエントになるまで培養した後に、10 μ g/mlインスリン、0.5mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMX)、2.5 μ Mデキサメタゾンを含む上記培地で48時間処理することにより脂肪への分化誘導処理を行った。その後11日間培養継続することにより3T3-L1細胞を脂肪分化させた後、脂肪分解により生じるグリセロール生成量変化のアッセイを行った。細胞を、改変したKrebs-Ringer緩衝液にて洗浄後、化合物で45分間処理し上清を回収した。上清中のグリセロール含量はFree Glycerol Determination Kit(Sigma)を用いて測定した。その結果、14273受容体に対するアゴニスト活性を有する化合物である参考例16で得られた化合物を添加することにより、イソプロテノール刺激で上昇したグリセロール生成量の低下が認められた[図14]。このことから14273受容体に対してアゴニスト作用を示す本発明の化合物が脂肪分解抑制作用を

有することが見出された。

【産業上の利用可能性】

【0614】

本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れた14273受容体機能調節作用を有しており、糖尿病、高脂血症、肥満、拒食症などの予防・治療剤として用いることができる。

【0615】

さらに、本発明の化合物またはそのプロドラッグをサロゲートリガンドとして用いることにより、14273受容体アゴニストまたは14273受容体アンタゴニストを効率良くスクリーニングすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0616】

【図1】パルミトレイン酸 (Palmitoleic acid) 30 μMを添加したときの細胞内Ca²⁺濃度の変化を調べた結果を示す。縦軸のCountsは細胞内Ca²⁺濃度を示す蛍光強度、横軸のTime (sec.) はサンプル添加後の時間経過(秒)を示す。○はヒト14273発現CHO-K1細胞、△はマウス14273発現CHO-K1細胞、□は14273を発現していないコントロールのCHO-K1細胞を示す。

【図2】リノール酸 (Linoleic acid) 30 μMを添加したときの細胞内Ca²⁺濃度の変化を調べた結果を示す。縦軸のCountsは細胞内Ca²⁺濃度を示す蛍光強度、横軸のTime (sec.) はサンプル添加後の時間経過(秒)を示す。○は14273発現CHO-K1細胞、△はマウス14273発現CHO-K1細胞、□は14273を発現していないコントロールのCHO-K1細胞を示す。

【図3】γ-リノレン酸 (γ-Linolenic acid) 30 μMを添加したときの細胞内Ca²⁺濃度の変化を調べた結果を示す。縦軸のCountsは細胞内Ca²⁺濃度を示す蛍光強度、横軸のTime (sec.) はサンプル添加後の時間経過(秒)を示す。○は14273発現CHO-K1細胞、△はマウス14273発現CHO-K1細胞、□は14273を発現していないコントロールのCHO-K1細胞を示す。

【図4】アラキドン酸 (Arachidonic acid) 30 μMを添加したときの細胞内Ca²⁺濃度の変化を調べた結果を示す。縦軸のCountsは細胞内Ca²⁺濃度を示す蛍光強度、横軸のTime (sec.) はサンプル添加後の時間経過(秒)を示す。○は14273発現CHO-K1細胞、△はマウス14273発現CHO-K1細胞、□は14273を発現していないコントロールのCHO-K1細胞を示す。

【図5】ドコサヘキサエン酸 (Docosahexaenoic acid, DHA) 30 μMを添加したときの細胞内Ca²⁺濃度の変化を調べた結果を示す。縦軸のCountsは細胞内Ca²⁺濃度を示す蛍光強度、横軸のTime (sec.) はサンプル添加後の時間経過(秒)を示す。○は14273発現CHO-K1細胞、△はマウス14273発現CHO-K1細胞、□は14273を発現していないコントロールのCHO-K1細胞を示す。

【図6】ヒト各種組織での14273mRNAの発現分布を示す。コピー数/25ng total RNAはtotal RNA 25ng当たりのコピー数を示す。

【図7】ラット各種組織での14273mRNAの発現分布を示す。コピー数/ng poly (A)+RNAはpoly (A)+RNA ng当たりのコピー数を示す。

【図8】水浸拘束ストレス負荷ラット下垂体での14273mRNAの発現上昇を調べた結果を示す。横軸は水浸時間(h)を示す。縦軸のCopies/ng poly (A)+RNAはpoly (A)+RNA ng当たりのコピー数を示す。

【図9】ヒト14273発現CHO細胞のcAMP産生に対する脂肪酸の影響を調べた結果を示す。Forskolinはフルスコリン存在下で脂肪酸を添加しなかった場合を、Butylic acidはフルスコリン存在下に酪酸(30 μM)を添加した場合を、γ-Linolenic acidはフルスコリン存在下にγ-リノレン酸(30 μM)を添加した場合を、Linoleic acidはフルスコリン存在下にリノール酸(30 μM)を添加した場合を、DHAはフルスコリン存在下にDHA(30 μM)を添加した場合を、Oleic acidはフルスコリン存在下にオレイン酸(30 μM)を添加した場合を示す。縦軸の%は、フルスコリンで刺激した時のcAMP産生量からベースを引いた値を100%とした場合における、各脂肪酸添加時のcAMP産生量を相対値で表したものである。

【図10】脂肪酸添加によるヒト14273発現CHO細胞でのMAPキナーゼ活性を検出した結果を示す。CHO-h14273はヒト14273を発現しているCHO細胞を用いた場合を、CHO-mockはヒト14273を発現していないCHO細胞を用いた場合を示す。γ-linoはγ-リノレン酸を添加した場合を、methy1はリノール酸メチルを添加した場合を示す。数字(min)はサンプル添加後の経過時間(分)を示す。p44はリン酸化され活性化されたERK1のバンドを示す。p42はリン酸化され活性化されたERK2のバンドを示す。

【図11】3T3-L1細胞の脂肪細胞分化誘導に伴う14273受容体の発現変動を調べた結果を示す。横軸は3T3-L1細胞の脂肪細胞分化誘導後の日数(日)を示す。縦軸のコピー数/25ng total RNAは、得られた3T3-L1細胞における14273受容体のmRNA発現量をTotal RNA 25ngあたりのコピー数として算出した値を示す。

【図12】ラット初代培養前駆脂肪細胞の脂肪細胞分化誘導に伴う14273受容体の発現変動を調べた結果を示す。Day 0は分化誘導前の細胞を、Day 8は分化誘導後8日後の細胞を用いた場合を示す。縦軸のコピー数/25ng total RNAは、得られた初代培養脂肪細胞における14273受容体のmRNA発現量をTotal RNA 25ngあたりのコピー数として算出した値を示す。

【図13】脂肪酸によるATT-20細胞からの副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)誘導性ACTH分泌の抑制効果を調べた結果を示す。baseはCRF非存在下で、脂肪酸を添加しなかった場合を示す。CRFはCRF(10nM)存在下で脂肪酸を添加しなかった場合を示す。γ-LAはγ-リノレン酸を、α-LAはα-リノレン酸を、BAは酪酸をそれぞれCRF(10nM)存在下で添加した場合を示す。ACTH(×25pg/ml)はACTH分泌量を示す。平均±標準誤差(n=8)。**, p<0.01; *, p<0.05 (Student's t test)。

【図14】3T3-L1脂肪分化細胞における脂肪分解に対する参考例16で得られた化合物の抑制作用を示す。縦軸のGlycerol(μM)はグリセロール生成量(μM)を示す。横軸の一番左のBaseは無添加の場合を示す。横軸の左から2番目～4番目はIsoproterenol(イソプロテレノール) 1×10^{-10} Mを添加した場合を示す。左から2番目のBaseはIsoproterenol(イソプロテレノール) 1×10^{-10} Mのみを添加した場合を示す。横軸の40 μMおよび20 μMはそれぞれ添加した参考例16で得られた化合物の濃度を示す。**はイソプロテレノール添加のBaseに対し有意に抑制されていることを示す。(p<0.01)

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Modulator of Receptor Function

<130> B03239

<160> 20

<210> 1

<211> 361

<212> PRT

<213> H

<400> 1
 Met Ser Pro Glu Cys Ala Arg Ala Ala Gly Asp Ala Pro Leu Arg Ser
 5 10 15
 Leu Glu Gln Ala Asn Arg Thr Arg Phe Pro Phe Ser Asp Val Lys
 20 25 30
 Gly Asp His Arg Leu Val Leu Ala Ala Val Glu Thr Thr Val Leu Val
 35 40 45
 Leu Ile Phe Ala Val Ser Leu Leu Gly Asn Val Cys Ala Leu Val Leu
 50 55 60
 Val Ala Arg Arg Arg Arg Gly Ala Thr Ala Cys Leu Val Leu Asn
 65 70 75 80
 Leu Phe Cys Ala Asp Leu Leu Phe Ile Ser Ala Ile Pro Leu Val Leu
 85 90 95
 Ala Val Arg Trp Thr Glu Ala Trp Leu Leu Gly Pro Val Ala Cys His
 100 105 110
 Leu Leu Phe Tyr Val Met Thr Leu Ser Gly Ser Val Thr Ile Leu Thr
 115 120 125
 Leu Ala Ala Val Ser Leu Glu Arg Met Val Cys Ile Val His Leu Gln
 130 135 140
 Arg Gly Val Arg Gly Pro Gly Arg Arg Ala Arg Ala Val Leu Leu Ala
 145 150 155 160
 Leu Ile Trp Gly Tyr Ser Ala Val Ala Leu Pro Leu Cys Val Phe
 165 170 175
 Phe Arg Val Val Pro Gln Arg Leu Pro Gly Ala Asp Gln Glu Ile Ser
 180 185 190
 Ile Cys Thr Leu Ile Trp Pro Thr Ile Pro Gly Glu Ile Ser Trp Asp
 195 200 205
 Val Ser Phe Val Thr Leu Asn Phe Leu Val Pro Gly Leu Val Ile Val
 210 215 220
 Ile Ser Tyr Ser Lys Ile Leu Gln Ile Thr Lys Ala Ser Arg Lys Arg
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Ser Leu Ala Tyr Ser Glu Ser His Gln Ile Arg Val Ser
 245 250 255
 Gln Gln Asp Phe Arg Leu Phe Arg Thr Leu Phe Leu Leu Met Val Ser
 260 265 270
 Phe Phe Ile Met Trp Ser Pro Ile Ile Thr Ile Leu Leu Ile Leu
 275 280 285
 Ile Gln Asn Phe Lys Gln Asp Leu Val Ile Trp Pro Ser Leu Phe Ph
 290 295 300
 Trp Val Val Ala Phe Thr Phe Ala Asn Ser Ala Leu Asn Pro Ile Leu

305	310	315	320
Tyr Asn Met Thr Leu Cys Arg Asn Glu Trp Lys Lys Ile Phe Cys Cys			
325	330	335	
Phe Trp Phe Pro Glu Lys Gly Ala Ile Leu Thr Asp Thr Ser Val Lys			
340	345	350	
Arg Asn Asp Leu Ser Ile Ile Ser Gly			
355	360		

<210> 2

<211> 1083

<212> DNA

<213> Human

<400> 2

atgtccctg aatgcgcg ggcagcggc gacgcgcct tgcgcagcct ggagcaagcc	60
aaccgcaccc gctttccctt cttctccgac gtcaaggcg accaccggct ggtgctggcc	120
gcgggtggaga caaccgtgct ggtgctcatc tttgcagtgt cgctgctggg caacgtgtgc	180
gccctgggtgc tgggtggcgcg ccgacgacgc cgccggcgcga ctgcctgcct ggtactcaac	240
ctctctgtcg cggacctgct cttcatcagc gctatcccctc tgggtgctggc cgtgcgctgg	300
actgaggcct ggctgctggg ccccggtgcc tgccacctgc tcttctacgt gatgaccctg	360
agcggcagcg tcaccatcct cacgctggcc gcggtcagcc tggagcgcatt ggtgtgcattc	420
gtgcacctgc agcgcggcgt ggggggtcct gggcggcggg cgccggcagt gctgctggcg	480
ctcatctggg gctattcggc ggtcgcccgcct ctgcctctct gcgtcttctt ccgagtcgtc	540
ccgcaacggc tccccggcgc cgaccaggaa atttcgattt gcacactgat ttggcccacc	600
attcctggag agatctcgtg ggatgtctct tttgttactt tgaacttctt ggtgccagga	660
ctggtcattt tgatcagttt ctccaaaatt ttacagatca caaaggcatc aaggaagagg	720
ctcacggtaa gcctggcta ctccggagac caccagatcc gcgtgtccca gcaggacttc	780
cggctttcc gcaccctt cctcctcatg gtctccttct tcatacatgtg gagccccatc	840
atcatcacca tcctccat cctgatccag aacttcaagc aagacctggt catctggcg	900
tccctttct tctgggtggt ggcccttaca tttgctaatt cagccctaaa ccccatcctc	960
tacaacatga cactgtgcag gaatgagtgg aagaaaattt tttgctgctt ctggttccca	1020
gaaaaagggag ccatttaac agacacatct gtcaaaaagaa atgacttgctc gattatttct	1080
1083 ggc	

<210> 3

<211> 361

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 3

Met Ser Pro Glu Cys Ala Gln Thr Thr Gly Pro Gly Pro Ser His Thr		
5	10	15

Leu Asp Gln Val Asn Arg Thr His Phe Pro Phe Phe Ser Asp Val Lys		
20	25	30

Gly Asp His Arg Leu Val Leu Ser Val Val Glu Thr Thr Val Leu Gly		
35	40	45

Leu Ile Phe Val Val Ser Leu Leu Gly Asn Val Cys Ala Leu Val Leu		
50	55	60

Val Ala Arg Arg Arg Arg Gly Ala Thr Ala Ser Leu Val Leu Asn		
65	70	75

Leu Phe Cys Ala Asp Leu Leu Phe Thr Ser Ala Ile Pro Leu Val Leu		
85	90	95

Val Val Arg Trp Thr Glu Ala Trp Leu Leu Gly Pro Val Val Cys His		
100	105	110

Leu Leu Phe Tyr Val Met Thr Met Ser Gly Ser Val Thr Ile Leu Thr
 115 120 125
 Leu Ala Ala Val Ser Leu Glu Arg Met Val Cys Ile Val Arg Leu Arg
 130 135 140
 Arg Gly Leu Ser Gly Pro Gly Arg Arg Thr Gln Ala Ala Leu Leu Ala
 145 150 155 160
 Phe Ile Trp Gly Tyr Ser Ala Leu Ala Ala Leu Pro Leu Cys Ile Leu
 165 170 175
 Phe Arg Val Val Pro Gln Arg Leu Pro Gly Gly Asp Gln Glu Ile Pro
 180 185 190
 Ile Cys Thr Leu Asp Trp Pro Asn Arg Ile Gly Glu Ile Ser Trp Asp
 195 200 205
 Val Phe Phe Val Thr Leu Asn Phe Leu Val Pro Gly Leu Val Ile Val
 210 215 220
 Ile Ser Tyr Ser Lys Ile Leu Gln Ile Thr Lys Ala Ser Arg Lys Arg
 225 230 235 240
 Leu Thr Leu Ser Leu Ala Tyr Ser Glu Ser His Gln Ile Arg Val Ser
 245 250 255
 Gln Gln Asp Tyr Arg Leu Phe Arg Thr Leu Phe Leu Leu Met Val Ser
 260 265 270
 Phe Phe Ile Met Trp Ser Pro Ile Ile Thr Ile Leu Leu Ile Leu
 275 280 285
 Ile Gln Asn Phe Arg Gln Asp Leu Val Ile Trp Pro Ser Leu Phe Phe
 290 295 300
 Trp Val Val Ala Phe Thr Phe Ala Asn Ser Ala Leu Asn Pro Ile Leu
 305 310 315 320
 Tyr Asn Met Ser Leu Phe Arg Asn Glu Trp Arg Lys Ile Phe Cys Cys
 325 330 335
 Phe Phe Phe Pro Glu Lys Gly Ala Ile Phe Thr Asp Thr Ser Val Arg
 340 345 350
 Arg Asn Asp Leu Ser Val Ile Ser Ser
 355 360

<210> 4

<211> 1083

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 4

atgtccccctg agtgtgcaca gacgacgggc cctggccct cgcacaccct ggaccaagtc 60
 aatcgacccc acttcccttt ctctcggat gtcaaggcg accaccgtt ggtgttgagc 120
 gtcgtggaga ccaccgttct ggggctcatc tttgtcgat cactgctggg caacgtgtgt 180
 gctctagtgc tggtggcgcg ccgtcgccgc cgtggggcga cagccagcct ggtgctcaac 240
 ctcttctgctc cgatttgcctt cttcaccaggc gccatccctc tagtgctcgat cgtgcgttgg 300
 actgaggcct ggctgttggg gcccgtcgat tgccacctgc tcttctacgt gatgacaatg 360
 agcggcagcg tcacgatcct cacactggcc gcggtcagcc tggagcgcatt ggtgtgcattc 420
 gtgcgcctcc ggcggccctt gagcggcccg gggccggcggaa ctcaggccgc actgctggct 480
 ttcatatggg gttactcgcc gctcgcccg ctgcggccctt gcatcttgc tccgcgtggc 540
 ccgcagcgcc ttcccgccgg ggaccaggaa attccgattt gcacatttggaa ttggcccaac 600
 cgcataaggag aaatctcatg ggatgtgttt tttgtgactt tgaacttccctt ggtgcgggaa 660
 ctggtcattt tgatcagtta ctccaaaatt ttacagatca cgaaagcattc gcgaaagagg 720
 cttacgctga gcttggcata ctctgagagc caccagatcc gagtgccttcca acaagactac 780

cgactttcc gcacgcttt cctgtcatg gtttcattt tcattatgtg gagtccccatc 840
 atcatcacca tcctccat cttgtatccaa aacttccggc aggacctgtt catctggcca 900
 tccctttct tctgggttgtt ggccttcacg tttgccaact ctgccctaaa cccatactg 960
 tacaacatgt cgctgttcag gaacgaatgg aggaagattt ttgctgcctt ctttttcca 1020
 gagaaggag ccattttac agacacgtct gtcaggcgaa atgacttgc tgttatttcc 1080
 agc 1083

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<400> 5

gctgtggcat gcttttaaac 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<400> 6

cgctgtggat gtctatttgc 20

<210> 7

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<400> 7

agttcatttc cagtaccctc catcagtggc 30

<210> 8

<211> 361

<212> PRT

<213> Rat

<400> 8

Met	Ser	Pro	Glu	Cys	Ala	Gln	Thr	Thr	Gly	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Thr
															15

5	10	15
---	----	----

Pro	Asp	Gln	Val	Asn	Arg	Thr	His	Phe	Pro	Phe	Phe	Ser	Asp	Val	Lys

20	25	30
----	----	----

Gly	Asp	His	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Leu	Glu	Thr	Thr	Val	Leu	Gly

35	40	45
----	----	----

Leu	Ile	Phe	Val	Val	Ser	Leu	Leu	Gly	Asn	Val	Cys	Ala	Leu	Val	Leu

50	55	60
----	----	----

Val	Val	Arg	Arg	Arg	Arg	Gly	Ala	Thr	Val	Ser	Leu	Val	Leu	Asn	

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu	Phe	Cys	Ala	Asp	Leu	Leu	Phe	Thr	Ser	Ala	Ile	Pro	Leu	Val	Leu

85	90	95
----	----	----

Val	Val	Arg	Trp	Thr	Glu	Ala	Trp	Leu	Leu	Gly	Pro	Val	Val	Cys	His

100	105	110
-----	-----	-----

Leu	Leu	Phe	Tyr	Val	Met	Thr	Met	Ser	Gly	Ser	Val	Thr	Ile	Leu	Thr

115	120	125
-----	-----	-----

Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Leu	Glu	Arg	Met	Val	Cys	Ile	Val	Arg	Leu	Arg

130	135	140
-----	-----	-----

Arg Gly Leu Ser Gly Pro Gly Arg Arg Thr Gln Ala Ala Leu Leu Ala
 145 150 155 160
 Phe Ile Trp Gly Tyr Ser Ala Leu Ala Ala Leu Pro Leu Cys Ile Leu
 165 170 175
 Phe Arg Val Val Pro Gln Arg Leu Pro Gly Gly Asp Gln Glu Ile Pro
 180 185 190
 Ile Cys Thr Leu Asp Trp Pro Asn Arg Ile Gly Glu Ile Ser Trp Asp
 195 200 205
 Val Phe Phe Val Thr Leu Asn Phe Leu Val Pro Gly Leu Val Ile Val
 210 215 220
 Ile Ser Tyr Ser Lys Ile Leu Gln Ile Thr Lys Ala Ser Arg Lys Arg
 225 230 235 240
 Leu Thr Leu Ser Leu Ala Tyr Ser Glu Ser His Gln Ile Arg Val Ser
 245 250 255
 Gln Gln Asp Tyr Arg Leu Phe Arg Thr Leu Phe Leu Leu Met Val Ser
 260 265 270
 Phe Phe Ile Met Trp Ser Pro Ile Ile Thr Ile Leu Leu Ile Leu
 275 280 285
 Ile Gln Asn Phe Arg Gln Asp Leu Val Ile Trp Pro Ser Leu Phe Phe
 290 295 300
 Trp Val Val Ala Phe Thr Phe Ala Asn Ser Ala Leu Asn Pro Ile Leu
 305 310 315 320
 Tyr Asn Met Ser Leu Phe Arg Ser Glu Trp Arg Lys Ile Phe Cys Cys
 325 330 335
 Phe Phe Phe Pro Glu Lys Gly Ala Ile Phe Thr Glu Thr Ser Ile Arg
 340 345 350
 Arg Asn Asp Leu Ser Val Ile Ser Thr
 355 360

<210> 9

<211> 1083

<212> DNA

<213> Rat

<400> 9

atgtccctg	agtgtgcgca	gacgacgggc	cctggcccct	cgcgcacccc	ggaccaagtc	60
aatcgacacc	acttccctt	cttctcgat	gtcaaggcgc	accaccggct	ggtgctgagc	120
gtcctggaga	ccaccgttct	gggactcatc	tttgtggct	cactgctggg	caacgtgtgt	180
gccctgggtc	tggtgtgcg	ccgtcggcgc	cgtggggcga	cagtcagtt	ggtgctcaac	240
ctcttctgct	cggatttgct	cttcaccagc	gccatccctc	tagtgcctgt	ggtgcgctgg	300
actgaagcct	ggctgtggg	gcccgtcgtc	tgccacctgc	tcttctacgt	gatgaccatg	360
agcggcagcg	tcacgatcct	cacgctggcc	gcggtcagcc	tggagcgcatt	ggtgtgcattc	420
gtgcgcctgc	ggcgcggctt	gagcggcccg	ggcggcggga	cgcaggcggc	gctgctggct	480
ttcatatggg	gttactcgcc	gctcgccgc	ctgcccctct	gcatttgtt	cccgctggtc	540
ccgcagcgcc	ttcccgccgg	ggaccaggaa	attccgattt	gcacatttggaa	ttggcccaac	600
cgcataaggag	aatctcatg	ggatgtgttt	tttgtgactt	tgaacttccct	ggtaccagga	660
ctggtcattt	tgtatcagcta	ctccaagattt	ttacagatca	cgaaagcctc	gcggaaagagg	720
cttacgctga	gcttggcata	ctccgagagc	caccagatcc	gagtgtccca	gcaggactac	780
cggctctcc	gaacgcttct	cctgctcatg	gtttccctct	tcatcatgtg	gagtcccatc	840
atcatcacca	tcctccat	cttgatccag	aactccggc	aggacctgg	tatctggccg	900
tccctttct	tctgggtgg	ggccttcacg	tttgccaaact	ccgccttaaa	ccccattctg	960
tacaacatgt	cgctgttcag	gagcggagtgg	aggaagattt	tttgctgctt	cttttccca	1020

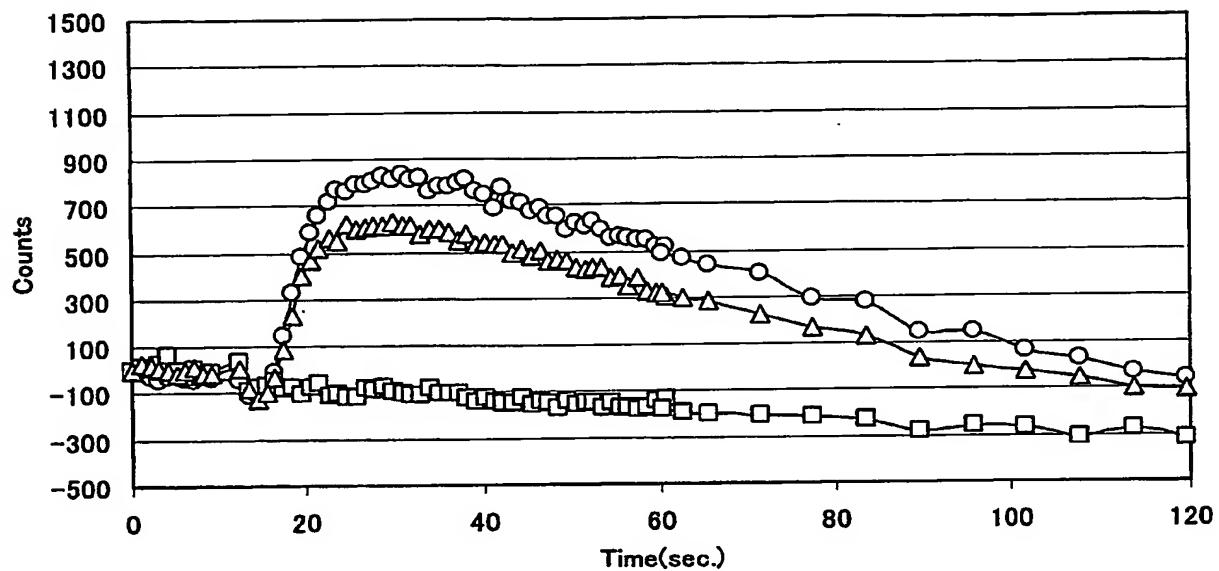
gagaagggag ccattttac agaaacgtct atcaggcgaa atgacttgc tgttattcc 1080
acc 1083

<210> 10
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<400> 10
gtggtggcct tcacgtttg 19
<210> 11
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<400> 11
cgctcctgaa cagcgacat 19
<210> 12
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<400> 12
caactccgcc ctaaacccca ttctgt 26
<210> 13
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<400> 13
gtcgacatgt cccctgagtg tgcgcatcg acg 33
<210> 14
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<400> 14
gctagcttag gtggaaataa cagacaagtc att 33
<210> 15
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<400> 15
tccgagtgtc ccaacaagac tac 23
<210> 16
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<400> 16

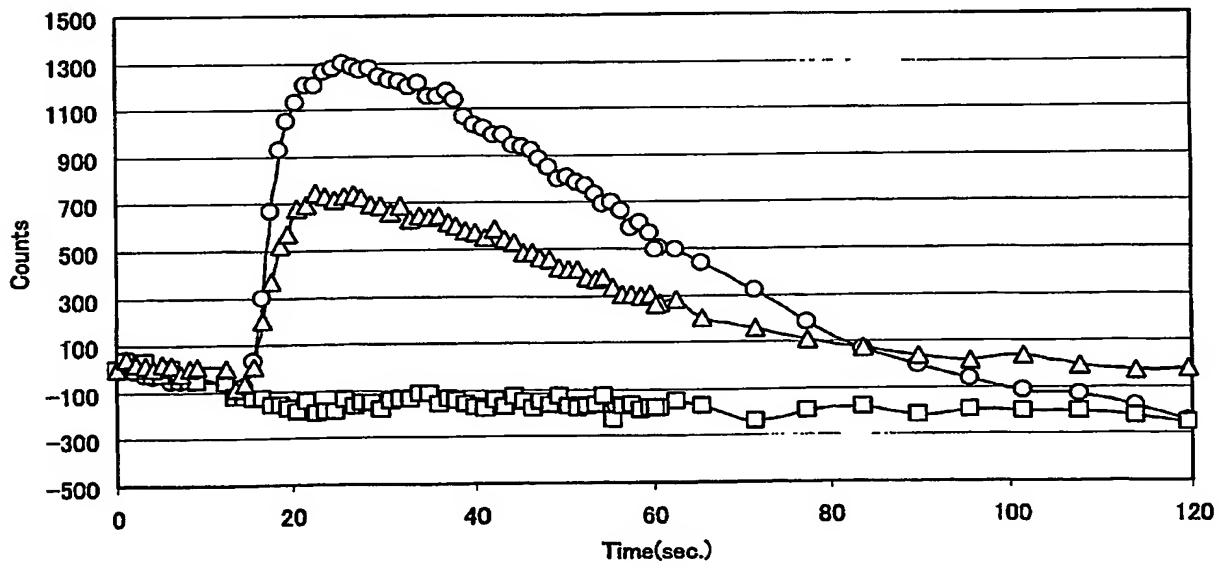
gactccacat gatgaagaag gaaa	24
<210> 17	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<400> 17	
ccgcacgctc ttcctgctca tg	22
<210> 18	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<400> 18	
gtggtgtggcct tcacgtttg	19
<210> 19	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<400> 19	
cgctcctgaa cagcgacat	19
<210> 20	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<400> 20	
caactccgcc ctaaacccca ttctgt	26

【書類名】図面

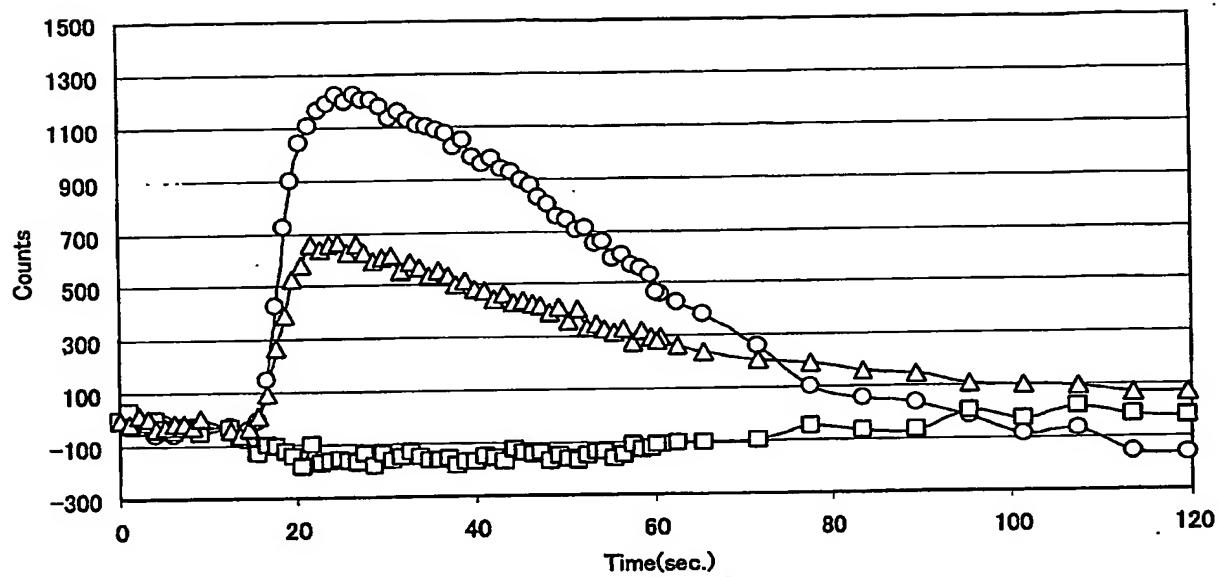
【図1】

Palmitoleic acid

【図2】

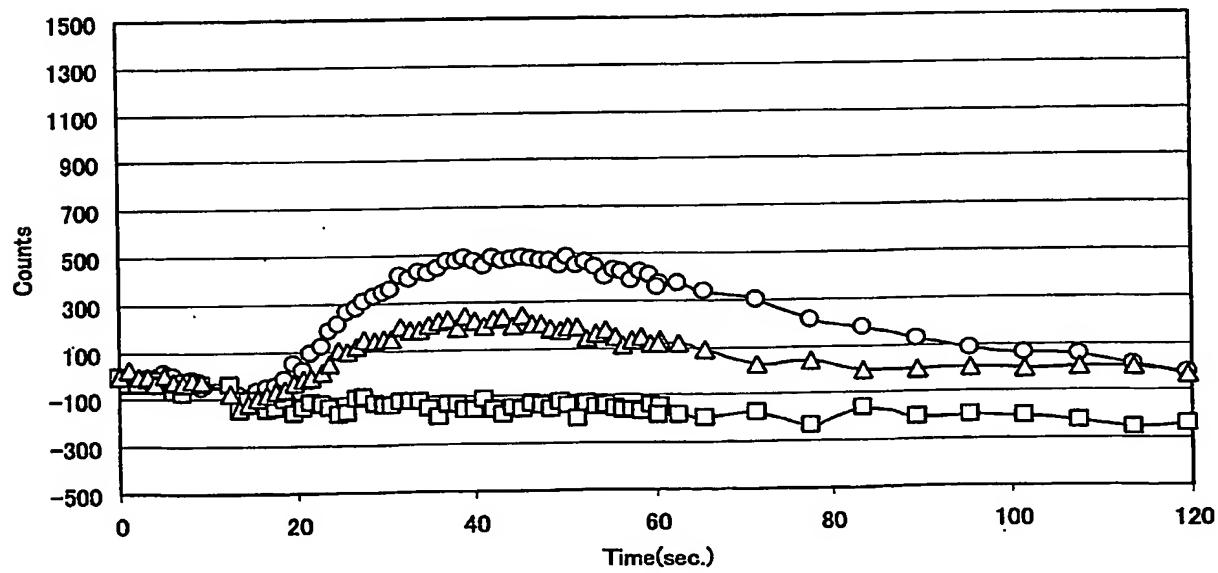
Linoleic acid

【図3】

 γ -Linolenic acid

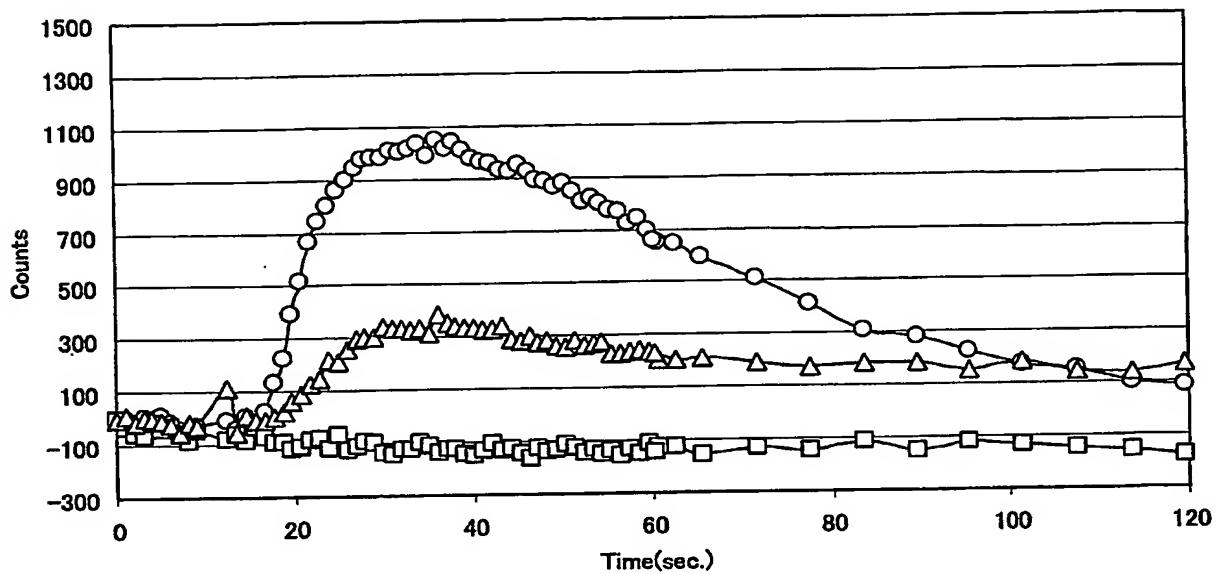
【図4】

Arachidonic acid

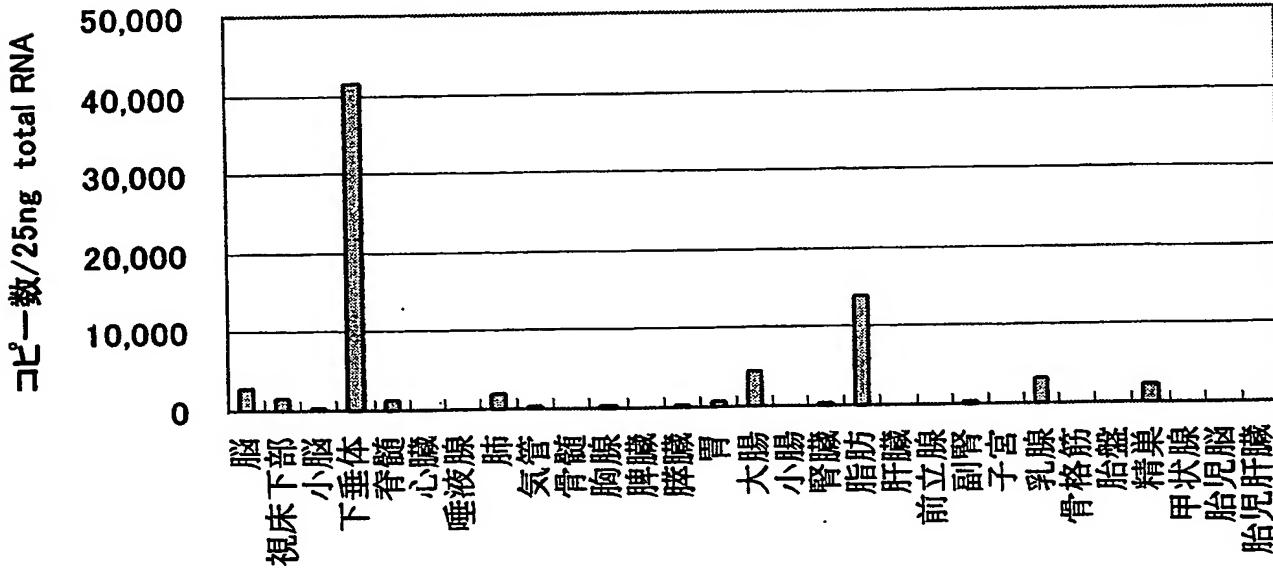


【図5】

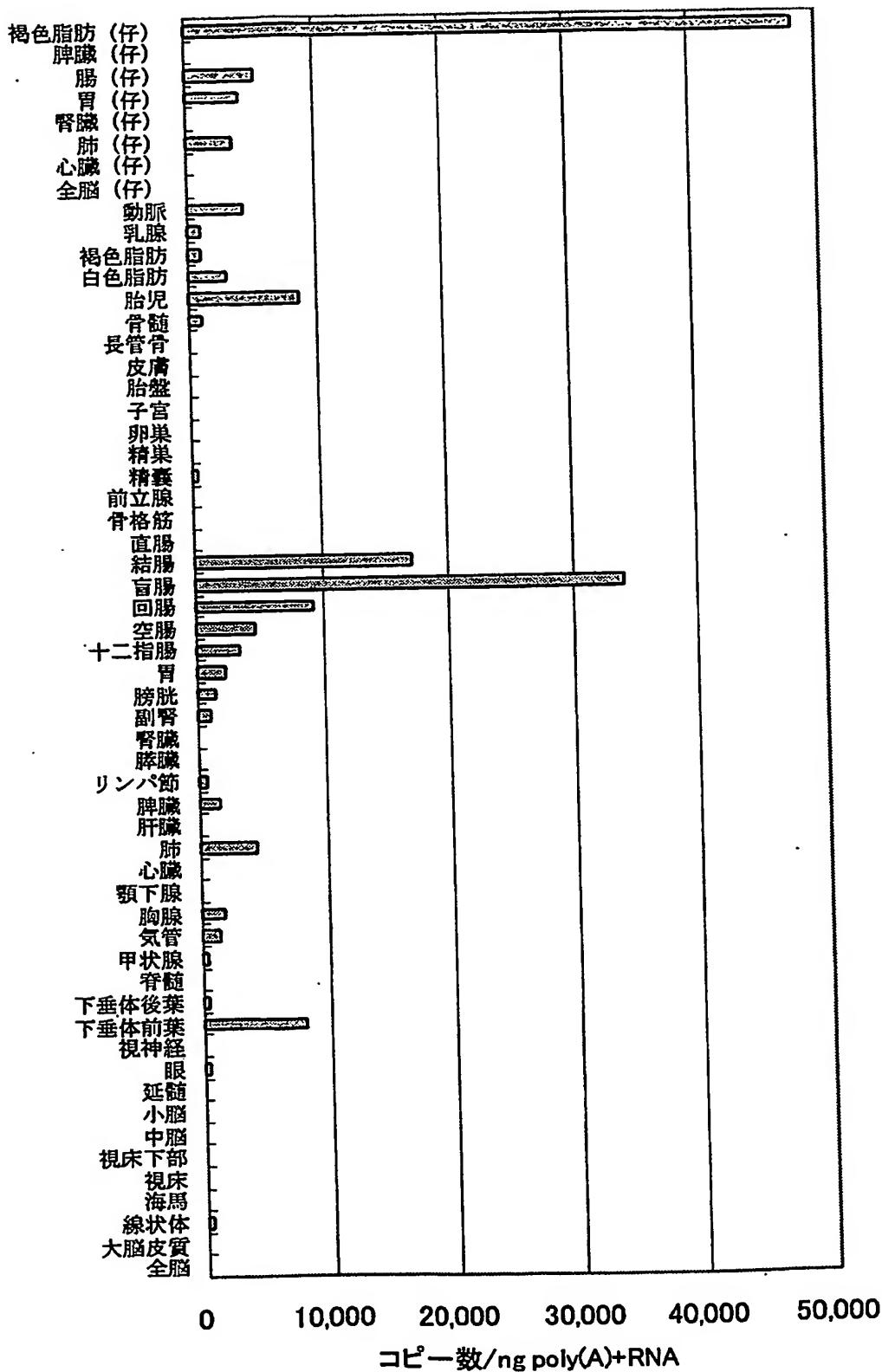
Docosahexaenoic acid



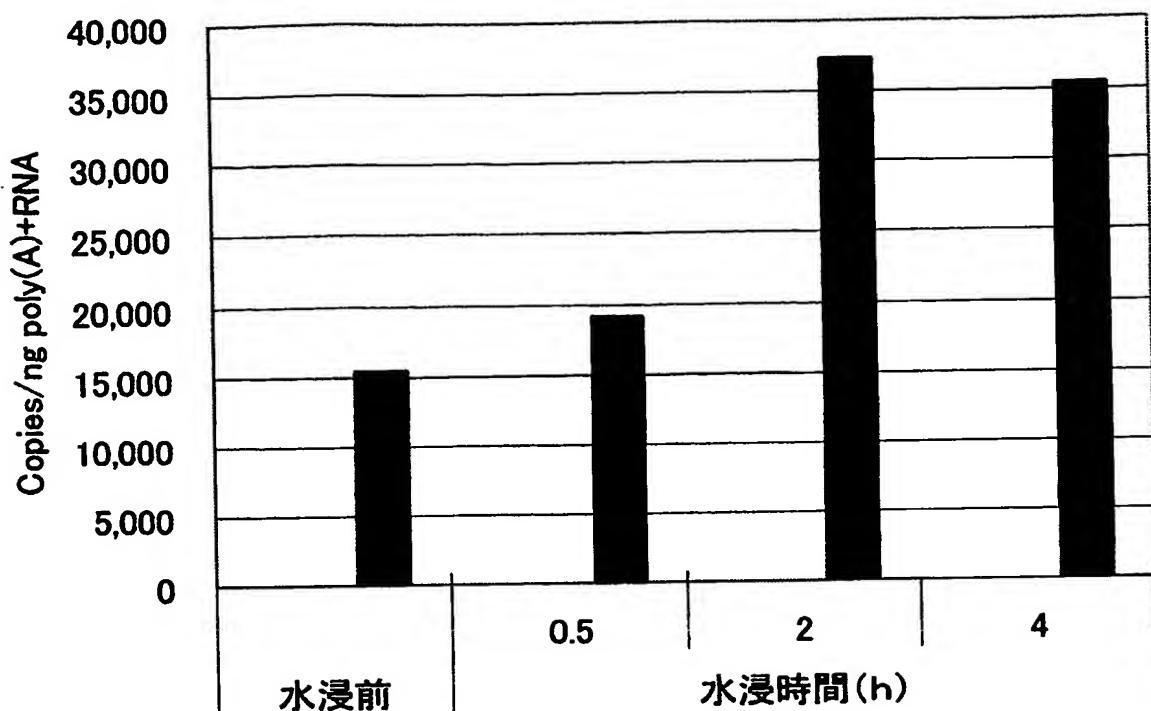
【図6】



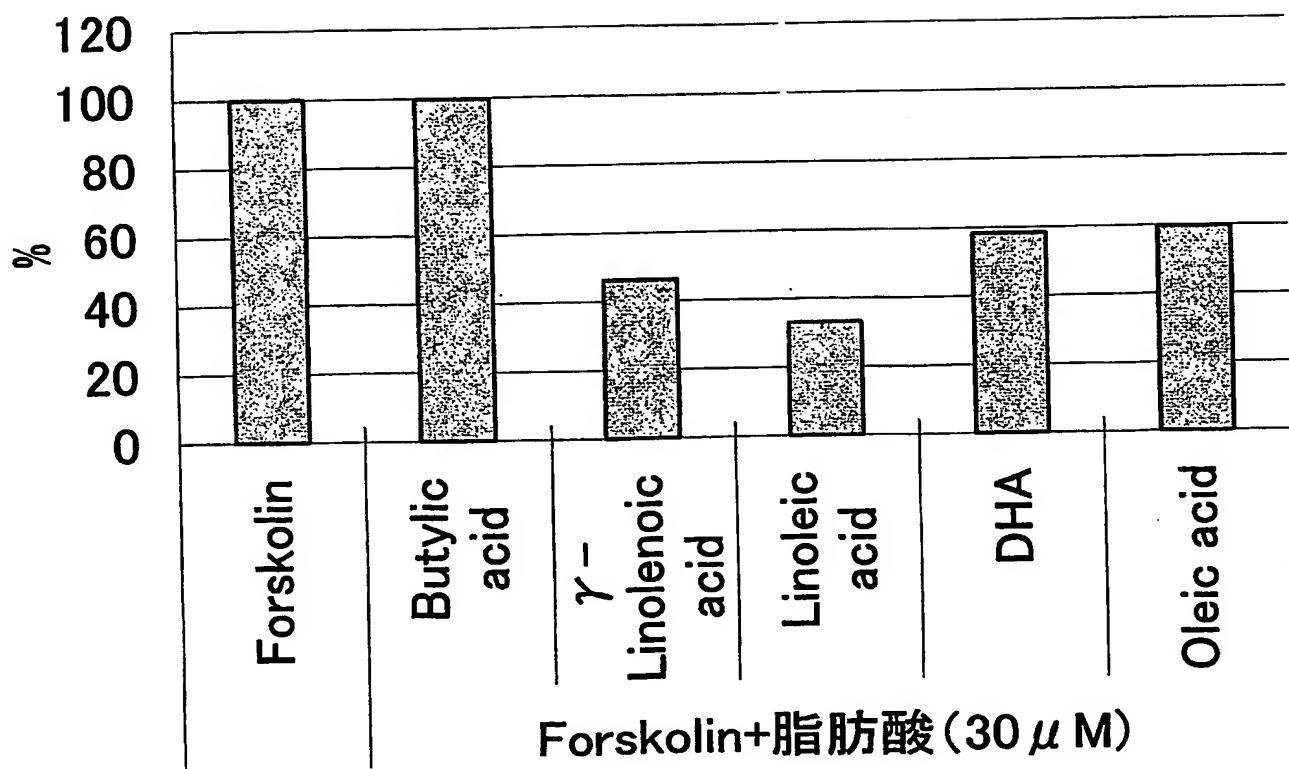
【図 7】



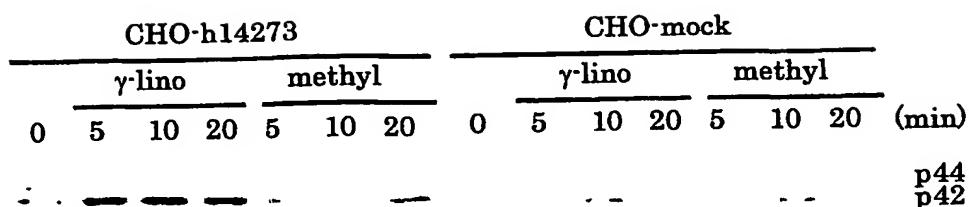
【図8】



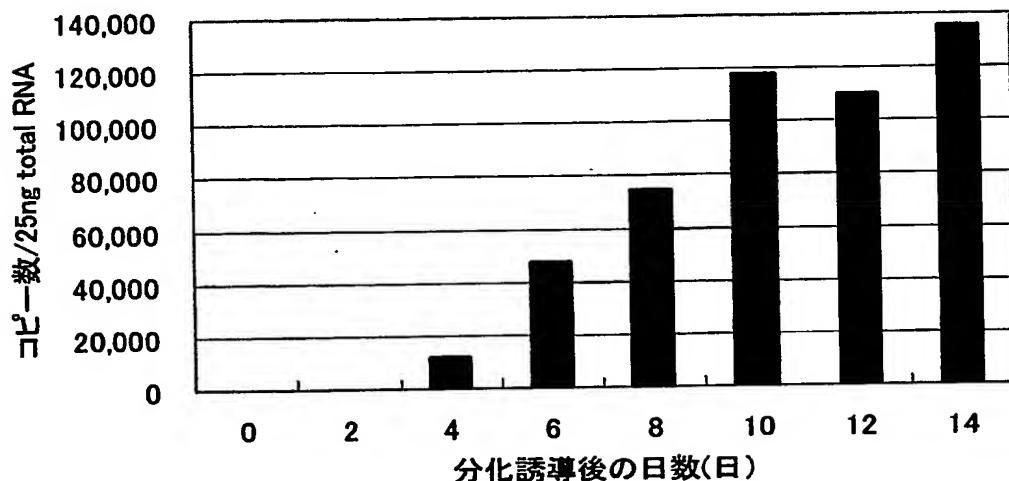
【図9】



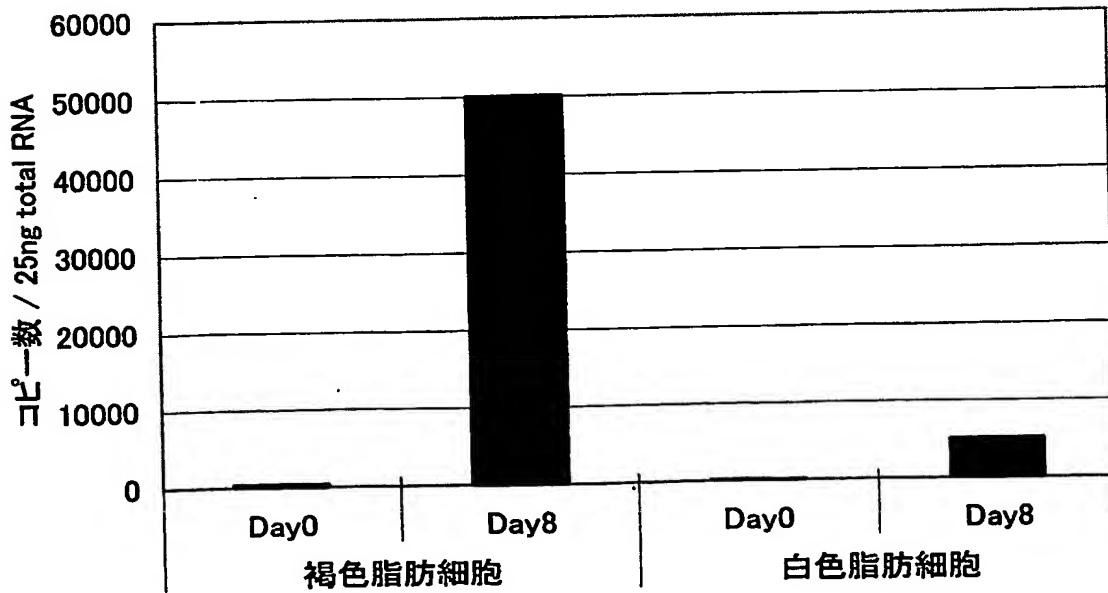
【図 10】



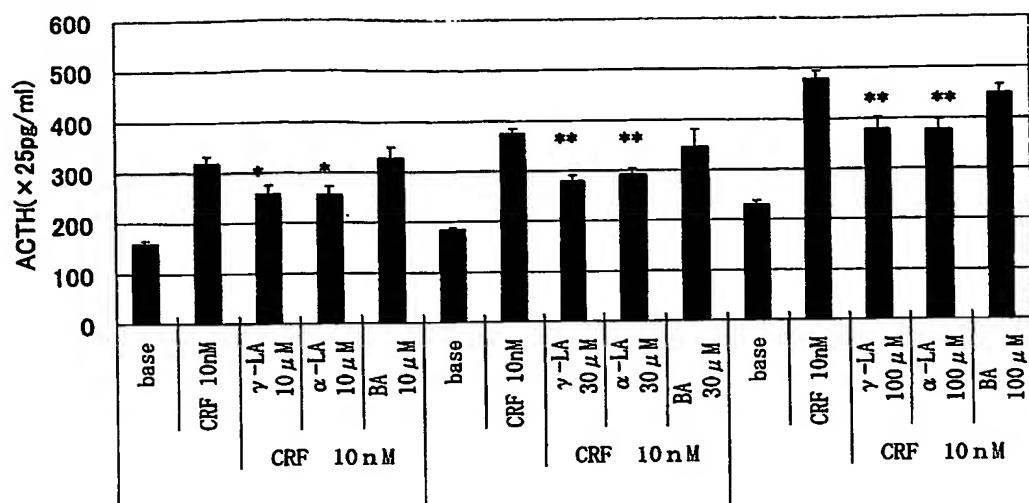
【図 11】



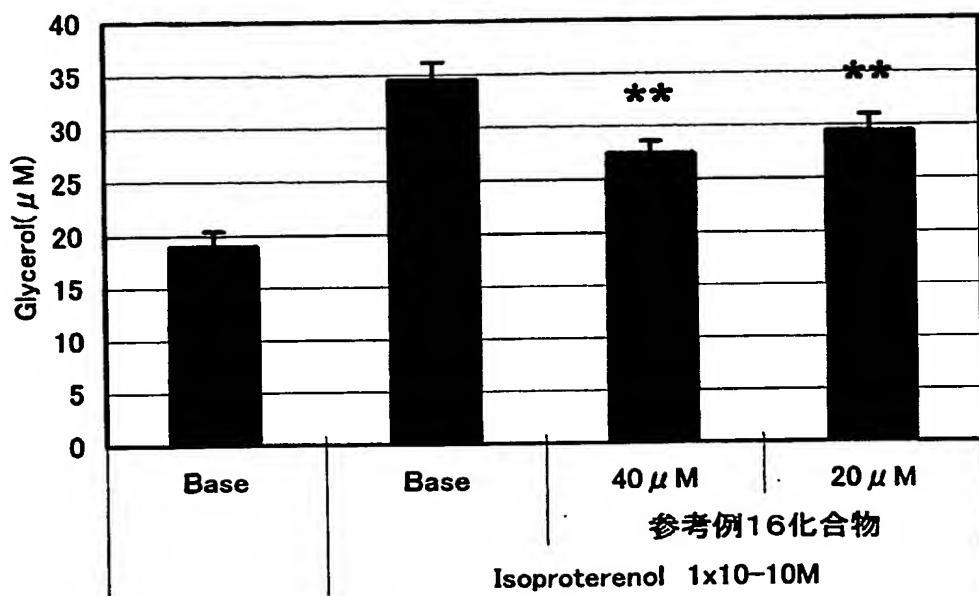
【図 12】



【図13】



【図14】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】糖尿病や高脂血症などの予防・治療薬として有用な 14273 受容体機能調節剤の提供。

【解決手段】芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる 14273 受容体機能調節剤。

【選択図】なし

特願 2003-394848

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017996

International filing date: 26 November 2004 (26.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-394848
Filing date: 26 November 2003 (26.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.